



Rodrigo António Margato Sousa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Artrite Reumatoide e o infliximab: Monitorização Terapêutica da Doença e do Fármaco” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Ana Baptista, da Doutora Marília João Rocha, e da Professora Doutora Ana Fortuna e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Rodrigo António Margato Sousa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Artrite Reumatoide e o infliximab: Monitorização Terapêutica da Doença e do Fármaco” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Ana Baptista, da Doutora Marília João Rocha, e da Professora Doutora Ana Fortuna e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Rodrigo António Margato Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012151788, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Artrite Reumatoide e o infliximab: Monitorização Terapêutica da doença e do fármaco” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 17 de julho de 2017.

Rodrigo António Margato Sousa

Agradecimentos

À Dra. Ana Sofia Lopes Baptista, Diretora Técnica da Farmácia Santa Isabel e minha orientadora, o meu especial agradecimento pela forma como me acolheu e como prontamente se disponibilizou a transmitir-me todas as bases necessárias sobre gestão de farmácia comunitária e atendimento ao balcão, estou certo que não poderia ter tido melhor experiência.

À Dra. Ana Margarida Costa Roque Vaz, Farmacêutica Substituta da Farmácia Santa Isabel, o meu muito obrigado por todo o conhecimento que me transmitiste, pela tua incansável amizade, paciência para todas as minhas muitas perguntas e pela preocupação constante pela minha formação enquanto futuro Farmacêutico.

À restante equipa da Farmácia Santa Isabel, o meu agradecimento por me terem feito sentir em casa desde o primeiro dia em que me fui apresentar como o novo estagiário.

À Doutora Marília Rocha, orientadora do meu estágio em Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, CHUC, E.P.E, o meu agradecimento pela forma como me acolheu e sempre esteve disponível para todas as dúvidas que me surgiam no decorrer do estágio.

A toda equipa do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, o meu agradecimento por todos os momentos que dispensaram para me ensinarem um pouco do que era o vosso trabalho, por tão prontamente esclarecerem as minhas questões sobre tudo o que acontecia ao meu redor e por todos os conselhos que me foram dando no decorrer do estágio para que me tornasse um excelente profissional de saúde.

À Professora Doutora Ana Fortuna, orientadora da minha monografia, o meu agradecimento por toda a ajuda, por todos os conselhos e pela incrível disponibilidade com que me habituou.

Resumo – Relatórios de estágio

O estágio curricular representa o fim da nossa vida enquanto estudantes, representando também o início da nossa vida enquanto profissionais de saúde. Como tal, tive oportunidade de realizar estágio em farmácia comunitária e em farmácia hospitalar. O presente relatório vem então avaliar a minha prestação no estágio com base num modelo de análise SWOT. A análise SWOT permite identificar quais os pontos fortes, fracos, as oportunidades e as ameaças que encontramos ao longo do nosso percurso. Nesta análise irei abordar as minhas experiências e avaliar a formação que me foi dada ao longo destes 5 anos.

Palavras chave: Análise SWOT, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Relatório de Estágio.

Abstract – Internship report

The traineeship is the end of our lives as students, also representing the beginning of our life as health professionals. As such, I had the opportunity to do internship in community pharmacy and in hospital pharmacy. This report then assesses my on-the-job performance based on a SWOT analysis model. The SWOT analysis allows us to identify the strengths, weaknesses, opportunities and threats that we have encountered along the way. In this analysis, I will approach my experiences and evaluate the training that was given me during these 5 years.

Keywords: SWOT Analysis, Community Pharmacy, Hospital Pharmacy, Internship Report-

Resumo – Monografia

A artrite reumatoide é uma doença crónica, auto-imune, sistémica e cuja etiologia não é ainda totalmente conhecida. Afeta cerca de 1% da população mundial, e atinge principalmente as membranas sinoviais das articulações provocando uma inflamação generalizada, que, se não for controlada, pode levar à destruição da cartilagem e do osso envolvente. Para além disso, esta inflamação pode alastrar-se para outros tecidos ou órgãos aumentando a taxa de mortalidade associada à artrite reumatoide. A qualidade de vida dos doentes com artrite reumatoide é bastante reduzida pelos frequentes episódios de dor, cansaço, perda de função motora e o elevado custo económico associado à progressão da doença.

Apesar de não se conhecer ainda a fisiopatologia da doença na sua totalidade, assume-se que os níveis elevados de Interleucina 6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) no líquido sinovial, podem estar envolvidos nos mecanismos que desencadeiam a artrite reumatoide, sendo por isso dois alvos farmacológicos das terapias atualmente disponíveis.

Assim, a supressão rápida e eficaz da atividade inflamatória da doença de forma a prevenir danos irreversíveis nas articulações e órgãos, é frequentemente o primeiro objetivo a ser estabelecido para controlar a doença. No entanto, a maior parte dos fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD) começam a ser eficazes apenas após alguns meses de tratamento, sendo que nem todos os doentes respondem à terapêutica individual com DMARD. Assim, a introdução precoce de terapias de combinação com DMARD biológicos, como por exemplo o infliximab, monitorização frequente da doença e das concentrações séricas dos fármacos têm vindo a ser recomendadas como importantes estratégias clínicas para promover de forma rápida o controlo da doença e a eficácia e tolerabilidade da terapia farmacológica instituída.

A presente monografia tem como principal objetivo estudar o infliximab, um DMARD biológico anti-TNF indicado no tratamento da artrite reumatoide, e da importância da monitorização dos seus níveis séricos na sua eficácia e segurança. Assim, focar-se-á a epidemiologia da artrite reumatoide e o contributo do TNF- α na fisiopatologia da mesma, por forma a sustentar o mecanismo de ação e efeitos farmacológicos do infliximab e as vantagens que este traz aos doentes. Paralelamente, será destacada a importância da monitorização da doença e do fármaco no controlo da artrite reumatoide.

Palavras-chave: Artrite reumatoide, Infliximab, Monitorização terapêutica da doença, Monitorização sérica de fármacos.

Abstract

Rheumatoid arthritis is a chronic, autoimmune, systemic disease which etiology is not yet fully well-known. Affecting 1% people worldwide, rheumatoid arthritis mainly affects the synovial membranes of the joints causing local inflammation, which, if uncontrolled can lead to destruction of cartilage and surrounding bone. In addition, this inflammation can spread to other tissues/organs increasing the mortality rate associated with rheumatoid arthritis. Quality of life of patients with rheumatoid arthritis is greatly reduced due to the frequent episodes of pain, fatigue, loss of motor function and the high economic cost associated with the progression of the disease.

Although the in deep pathophysiology of the disease is not yet fully known, it is assumed that elevated levels of Interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in synovial fluid may be involved, being two pharmacological targets of the currently available therapies.

Prevent irreversible damage in joints and other tissues/organs, a rapid and effective suppression of the inflammatory activity is often the first goal to be established to control the disease. However, most of the disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) require a few months of treatment to be effective, and some patients do not respond to individual DMARD therapy. Thus, combining therapies with biological DMARD, such as infliximab, monitoring disease progression and serum drug concentrations have been recommended as important clinical strategies to rapidly promote disease control, and drug efficacy and tolerability.

The main objective of this manuscript is to study infliximab, a biological anti-TNF DMARD indicated in the treatment of rheumatoid arthritis, and review the relevance of monitoring its serum levels in an attempt of improving the efficacy and safety of the therapy. Epidemiology of rheumatoid arthritis and the contribution of TNF- α to the pathophysiology of rheumatoid arthritis will be also reported in order to support the mechanism of action and pharmacological effects of infliximab and its advantages in patients with rheumatoid arthritis. In parallel, the importance of disease and drug monitoring in controlling rheumatoid arthritis will be highlighted.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Infliximab, Therapeutic drug monitoring, Therapeutic disease monitoring.

Abreviaturas

ACPA – Anticorpos anti proteínas citrulinadas

ACR – Colégio Americano de Reumatologia

AINEs – Anti-inflamatórios não-esteroides

ANF – Associação Nacional de Farmácias

CHUC – Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

DAS – Pontuação da atividade da doença

DMARDs – Medicamentos modificadores da doença antirreumática

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática

FLS – Sinoviócitos *fibroblast-like*

HDA – Alta atividade da doença

HLA-DRBI – Antígeno leucocitário humano

IgG – Imunoglobulina G

IL – Interleucina

LDA – Baixa atividade da doença

MDA – Doença moderadamente ativa

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

PAD – Peptidil Arginina deiminase

PCR – Proteína C reativa

RF – Fator reumatoide

SGICM – Sistema de Gestão Integrada no Circuito do Medicamento

SWOT – *Strengths, weaknesses, opportunities, threats*

Th – Linfócito T *helper*

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TNF-R – Recetor do fator de necrose tumoral alfa

UMIV – Unidade de Misturas Intravenosas

UPC – Unidade de Preparação de citotóxicos

Vd – Volume de distribuição

VSE – Velocidade de sedimentação eritrócitos

Índice

Parte I – Relatórios de Estágio

INTRODUÇÃO	10
ANÁLISE SWOT	11
ANÁLISE SWOT – FARMÁCIA COMUNITÁRIA	12
PONTOS FORTES.....	12
PONTOS FRACOS	15
OPORTUNIDADES	18
AMEAÇAS.....	19
ANÁLISE SWOT – FARMÁCIA HOSPITALAR	21
PONTOS FORTES.....	21
PONTOS FRACOS	22
OPORTUNIDADES	25
AMEAÇAS.....	26
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – PARTE I	30
ANEXOS.....	31

Parte 2 – A artrite reumatoide e o infliximab – Monitorização Terapêutica da Doença e do Fármaco

INTRODUÇÃO	38
ETIOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE	39
O TNF-A E A FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE.....	40
MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA DOENÇA.....	43
O INFLIXIMAB NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ARTRITE REUMATOIDE	44
CARACTERIZAÇÃO DO INFLIXIMAB	45
PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS E FARMACOCINÉTICAS	46
MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DO FÁRMACO.....	48
CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – PARTE 2.....	52

Parte I – Relatórios de Estágio

Introdução

O estágio curricular é um marco importantíssimo na vida dos futuros Farmacêuticos. Por um lado, por ser considerada a etapa final enquanto estudantes marcando o fim da vida académica, das aulas e dos exames e por outro por ser a nossa primeira experiência profissional, sendo por isso antecedido de momentos de grande ansiedade, não só pelo simbolismo do mesmo, como também pela mudança nas responsabilidades que temos enquanto futuros profissionais de saúde. O estágio curricular engloba, portanto, a Farmácia Comunitária e qualquer outra área do medicamento como Farmácia Hospitalar, Distribuição, Análises Clínicas, Investigação e Indústria Farmacêutica.

No meu caso em específico, tive oportunidade de estagiar na Farmácia Santa Isabel como Farmácia Comunitária num total de 648h e no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra num total de 344h.

A minha jornada enquanto estagiário iniciou-se precisamente em Farmácia Comunitária, onde fui recebido na Farmácia Santa Isabel pela Dra. Ana Sofia Lopes Baptista e restante equipa. Nos primeiros momentos tive a oportunidade de conhecer melhor as instalações da Farmácia Santa Isabel, foi-me dado o meu horário de estágio e elucidaram-me acerca das minhas funções nas primeiras semanas de estágio, passando essencialmente pela receção de encomendas, pela gestão das devoluções, armazenamento dos medicamentos e pelo estudo dos diversos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica disponíveis na Farmácia Santa Isabel. No decorrer do estágio houve então a necessidade de estudar os medicamentos veterinários existentes na Farmácia Santa Isabel, bem como as diversas marcas de dermocosmética. Todas estas funções que me foram sendo atribuídas, foram fundamentais para me preparar para algumas das situações que poderia encontrar assim que estivesse ao balcão de atendimento. As funções que me foram atribuídas tiveram a supervisão da Dra. Ana Baptista e da Dra. Ana Vaz, estando estas sempre disponíveis para me esclarecerem qualquer dúvida que me ocorresse no decorrer das atividades.

A segunda e última parte da minha jornada enquanto estagiário iniciou-se no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, CHUC, onde fui recebido pela Doutora Marília Rocha que prontamente me explicou como iria decorrer o estágio em Farmácia Hospitalar, quais os objetivos que eram propostos para o mesmo e que desafios iria ter que enfrentar.

Antes de me ser atribuído o plano de estágio tive oportunidade de conhecer as instalações dos serviços farmacêuticos para me ambientar ao local e conhecer de forma rápida qual o circuito que o medicamento percorria pelos respetivos setores e serviços. O plano que me foi atribuído consistiu por, no primeiro mês de estágio passar pelos diversos serviços da Farmacotécnica, onde tive oportunidade de passar pela Unidade de misturas intravenosas (UMIV), pela Unidade de Produção de Citotóxicos (UPC) e respetivo ambulatório e pela Radiofarmácia. No segundo mês de estágio foi-me dada então a oportunidade de passar pelo setor dos ensaios clínicos e para finalizar pela distribuição. Todos os setores e serviços por onde passei tinham pelo menos um tutor, farmacêutico, que me explicava como cada setor funcionava, quais as funções e as responsabilidades de cada um, sendo estes também responsáveis pela supervisão das atividades que me foram atribuídas.

Análise SWOT

A análise SWOT é uma técnica de autoavaliação que permite perceber quais são os nossos pontos fortes, as nossas fraquezas, as ameaças que podemos encontrar bem como as oportunidades que podem surgir do nosso perfil. Embora habitualmente usada no marketing, esta ferramenta quando usada num contexto pessoal permite que, possamos identificar de forma fácil as nossas características pessoais e oportunidades para que consigamos alavancar a nossa carreira no futuro¹.

A análise que se segue corresponde ao estágio realizado na Farmácia Santa Isabel, consistindo numa análise retrospectiva e observacional, focando-se na minha visão pessoal sobre a frequência do estágio, da adequação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas às perspetivas profissionais futuras bem como à aplicabilidade da aprendizagem teórica em contexto simulado, na prática profissional por mim exercida. Como tal identifiquei os pontos fortes e pontos fracos da minha prestação, bem como as oportunidades e ameaças que encontrei face ao estágio que me foi proposto.

A segunda análise diz respeito então ao estágio realizado no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, sendo também este uma análise retrospectiva e observacional da minha prestação no âmbito da Farmácia Hospitalar, aplicando os mesmos parâmetros utilizados na análise do estágio em Farmácia Comunitária.

Análise SWOT – Farmácia Comunitária

Pontos Fortes

Preparação de Medicamentos Manipulados

Os Medicamentos Manipulados resultam da necessidade de medicamentos individualizados, cujo método de produção ou armazenamento invalidam a sua manufatura a nível industrial, pelo que são usualmente dirigidos a grupos especiais de doentes. A preparação dos mesmos pelos Farmacêuticos permite então responder às necessidades especiais de doentes individuais, sendo estes, portanto, os responsáveis não só pela preparação como também pela garantia de qualidade destes ao longo de todo o circuito do Medicamento Manipulado. Como tal toda a cedência é regida pelas Boas Práticas de Farmácia, que garantem que a obtenção de Medicamentos Manipulados é executada de forma segura e efetiva e que a sua preparação em laboratório tem em conta o perfil de cada doente, sendo disponibilizada toda a informação necessária o seu uso correto^{2,3,4}.

A preparação destes medicamentos é realizada através dos procedimentos presentes no Formulário Galénico Português. Caso o protocolo não se encontre referido no documento, deve-se contactar o Laboratório de Estudos Farmacêuticos, via telefone ou email, que disponibilizará o mesmo caso esse medicamento manipulado seja possível de ser realizado. No que toca à garantia de qualidade dos Medicamentos Manipulados, esta é executada de acordo com os ensaios não destrutivos e ensaios de avaliação dos caracteres organoléticos integrados na Farmacopeia Portuguesa.

Finalmente o PVP dos Medicamentos Manipulados é regido segundo a Portaria n.º 769/2004, de 1 de junho, que “Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos Medicamentos Manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem”⁴. Um ponto importante nesta portaria e que é determinante para o PVP é o fator F cujo valor é atualizado automaticamente e anualmente com base no crescimento do índice de preços ao consumidor através dos dados fornecidos pelo Instituto Nacional de Estatística (INE) para o ano anterior ao ano atual.

Enquanto estagiário foi-me dada a oportunidade de preparar variados Medicamentos Manipulados como Pomada de Ácido Salicílico a 5% e Propionato de Clobetasol a 0,05% (vide Anexo 1), Pomada de Enxofre a 6 e 8% e Vaselina salicilada a 2%. Considero que a preparação de manipulados foi um dos pontos fortes do meu estágio, pois permite satisfazer

as necessidades dos utentes da farmácia em formas que a indústria não consegue ainda valorizando o Farmacêutico no seio da comunidade e também porque a manipulação de medicamentos e formas farmacêuticas remete aos primórdios da nossa profissão enquanto ainda éramos chamados de boticários.

Aconselhamento em Preparações de Uso Veterinário

As Preparações de Uso Veterinário continuam a ser hoje em dia uma parte importante da função do Farmacêutico, não só pela crescente preocupação dos utentes com a saúde dos seus animais de estimação, mas também porque se trata de proteger a saúde pública da população em geral no caso dos animais para consumo Humano. Como tal é importante que o Farmacêutico tenha um conhecimento aprofundado sobre estas preparações principalmente no que toca à desparasitação interna dos animais para consumo Humano, como caprinos, ovinos, suínos e aves, bem como nos animais de estimação. Para além da desparasitação é importante que o Farmacêutico domine também a metodologia que deve aplicar naquelas que são consideradas as doenças mais comuns nos animais de estimação, como dermatites e alergias, e mesmo na profilaxia de outras doenças como a mixomatose e a doença hemorrágica nos coelhos.

Durante o estágio fui confrontado não só com os casos acima referidos como também com casos de sarna em coelhos, desparasitação interna e externa em animais de estimação (cães, gatos, furões) doenças respiratórias em aves, suplementes alimentares para animais e também em casos graves de infestações por pulgas. Tendo em conta o nosso plano curricular na área das Preparações de Uso Veterinário, considero que todos estes casos durante o estágio curricular foram fundamentais para complementar a minha formação na área, enquanto profissional de saúde, preparando-me para poder enfrentar situações semelhantes no futuro.

Constante valorização profissional através de formações

Uma das características que diferencia o Farmacêutico de outros profissionais é a necessidade de este ter que instruir-se frequentemente sobre os novos medicamentos que são lançados, das terapêuticas inovadoras e também dos novos produtos que são lançados nas categorias de dispositivos médicos e dermocosmética, para assim poder esclarecer todas as dúvidas que os utentes possam ter e também para poderem fazer o melhor aconselhamento possível para estes. Dentro ainda deste campo é importante o Farmacêutico desenvolver as suas *soft skills*, ou seja, as suas características pessoais que o ajudam a ser um melhor profissional de saúde no dia a dia.

Seguindo portanto esta lógica do desenvolvimento contínuo enquanto farmacêutico, posso dizer que uma das características do meu estágio foram então estas formações nas mais variadas áreas, como a dermocosmética (com formações sobre protetores solares, Avène[®], gama completa da Uriage[®]), aconselhamento farmacêutico (formação sobre DPOC e Asma e quais os melhores dispositivos para cada caso), *soft skills* (*Cross-selling* e *up-selling*, gestão de categorias na Farmácia Comunitária), aconselhamento de higiene oral, suplementos alimentares (gama completa da Bioactivo[®] e Pierre Fabre[®]) e Preparações de Uso Veterinário (formação na ANF sobre doenças mais comuns nos animais de companhia, formação sobre nutrição animal).

Considerando que muitos destes temas são poucos abordados no plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, acredito que as formações são então um meio indispensável para complementarmos os nossos conhecimentos nas diversas áreas da ação farmacêutica, bem como, do nosso desenvolvimento pessoal permitindo assim que sejamos profissionais de saúde mais instruídos e mais capazes, o que para o utente se traduz num melhor serviço prestado por nós.

Desenvolvimento de conhecimentos na área da farmácia comunitária

O principal objetivo do estágio curricular é preparar-nos para exercermos a profissão no futuro, colocando-nos à prova nas mais diversas atividades como: aconselhamento farmacêutico de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica, dermocosmética (vide Anexo 2), dispositivos médicos, suplementos (vide Anexo 3), medicamentos de uso veterinário e tantas outras. Para sermos sucedidos é necessário que sejam desenvolvidas metodologias que nos permitam perceber quais as necessidades do utente e de que forma devemos atuar com base na situação que temos sobre nós.

Foi nesse propósito que durante o meu estágio fui sendo confrontado com diversos casos fictícios, cujo objetivo era criar então essas mesmas metodologias de atuação, que me permitissem identificar a situação que me era colocada e qual o protocolo de atuação mais adequado à mesma. Acredito que esta forma de atuação é sem dúvida a que melhor nos prepara para as situações do futuro e que é, portanto, um ponto forte a ser destacado na presente análise do estágio.

Competências na área da gestão comercial

O Farmacêutico hoje em dia é um profissional de saúde com múltiplas valências em vários campos de atuação. No contexto da Farmácia Comunitária acresce então as

competências de gestão comercial, nomeadamente no que toca aos níveis de *stock* dos medicamentos, à rotatividade de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica e suplementos alimentares, produtos de dermocosmética e preparações de uso veterinário bem como às diversas campanhas sazonais que são lançadas durante o ano. Percebe-se então, que é necessário que o farmacêutico tenha estas mesmas competências de gestão que permitam que, em qualquer momento, a farmácia esteja devidamente equipada com os medicamentos e produtos que melhor se adequam ao perfil dos utentes que frequentam a farmácia.

Durante o estágio tive várias oportunidades para fazer análises ao consumo dos medicamentos, sujeitos a receita médica e os não sujeitos, existentes na farmácia, bem como ao uso de suplementos, produtos de dermocosmética, dispositivos médicos e preparações de uso veterinário de forma a perceber qual a rotatividade dos mesmos e se havia então a necessidade de aumentar ou reduzir o *stock* local de alguns produtos e medicamentos de forma a satisfazer as necessidades dos utentes da farmácia. Considero que estas competências adquiridas no estágio são fulcrais como complemento ao atual plano curricular do MICEF, no que toca à unidade curricular de Organização e Gestão Farmacêutica e Marketing Farmacêutico, tornando-nos profissionais de saúde mais competentes nestas áreas comerciais que frequentemente são menosprezadas no atual plano de estudo.

Pontos Fracos

Lacunas em áreas científicas do saber

O atual plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apesar de ser bastante extenso e com várias valências continua a mostrar-se ineficiente para a prática da profissão, o que se reflete no momento em que começamos o estágio curricular com as dificuldades que temos em várias áreas como: dermofarmácia e cosmética, preparações de uso veterinário, grupos terapêuticos não abordados no plano curricular, suplementos alimentares, dispositivos médicos e produtos de higiene oral.

Na área de dermofarmácia uma das grandes lacunas prende-se no facto de nós enquanto alunos não termos contacto com formulações tópicas e os seus efeitos terapêuticos, dando o exemplo de anti-histamínicos de uso tópico ou mesmo de pomadas para auxiliar a cicatrização de feridas ou para cuidados antissépticos. Já na área da cosmética as dificuldades prendem-se pelo total desconhecimento das formulações existentes, dos principais princípios ativos existentes no mercado e quais as suas aplicações, o que no

momento do estágio desvaloriza os estudantes face aos utentes da farmácia e acaba por criar uma barreira ao nosso desenvolvimento enquanto profissionais de saúde.

Nas preparações de uso veterinário o plano curricular é bastante deficiente, estando focado apenas na desparasitação animal e formulações que podem ser usadas como suplemento alimentar para animais. Existe, portanto, uma lacuna nas doenças mais comuns dos animais e qual o papel do farmacêutico no aconselhamento destas o que acaba por se manifestar durante o estágio curricular com as dificuldades que senti ao início em aconselhar estas preparações.

No que toca aos grupos terapêuticos não abordados no plano curricular as maiores dificuldades que enfrentei foram ao nível do aconselhamento de anti-histamínicos, onde o desconhecimento total de todo o grupo farmacológico se provou uma das maiores barreiras ao nível do aconselhamento destes fármacos.

Em relação aos suplementos alimentares, dispositivos médicos e produtos de higiene oral as dificuldades focaram-se principalmente na enorme variedade de produtos disponíveis e nas inúmeras funções de cada um, não estando nenhum dos conceitos integrados no atual plano curricular do Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas, sendo difícil o aconselhamento destes pela especificidade a que alguns estão dirigidos.

Face às dificuldades que aqui descrevi, acredito que o atual plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas deva ser atualizado no que toca às áreas que abordei e que os conteúdos sejam revistos para que os estudantes sejam melhor preparados para a prática farmacêutica.

Dificuldade no aconselhamento de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica, como o nome indica são medicamentos que estão isentos de prescrição médica para serem dispensados na Farmácia. Ao contrário do que acontece com os medicamentos sujeitos, estes raramente se encontram disponíveis com a denominação comum internacional, sendo, portanto, importante conhecer as marcas que os comercializam bem como o nome que atribuem aos variados medicamentos que dispõem. Tendo em conta que durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas temos um contacto muito diminuto com os nomes comerciais destes medicamentos, prova-se difícil fazer uma dispensa destes durante o estágio pois, apesar de termos capacidade para identificarmos a terapêutica que devemos aconselhar, não temos o

conhecimento sobre os medicamentos que estão disponíveis na farmácia com a substância ativa que pretendemos.

No decorrer do estágio senti grande parte destas dificuldades pois desconhecia a grande maioria das marcas que eram comercializadas na farmácia onde me encontrava. Estas dificuldades causavam um constrangimento aos utentes que atendia, bem como ao meu próprio desenvolvimento enquanto profissional de saúde, pois este desconhecimento acabava por atrasar o meu atendimento e por passar a imagem de que não detinha todos os conhecimentos necessários sobre os medicamentos que estava a ceder. Desta forma, acredito que o plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas deva ter uma vertente de prática clínica em que sejamos confrontados com as situações mais comuns na farmácia comunitária, de forma a prepararmo-nos para o estágio curricular.

Estatuto de estagiário

O estágio curricular no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas assume-se como a etapa final do nosso percurso académico. Como tal, este inicia-se no 2º semestre, após o término de toda a componente teórica do curso. Desta forma, pressupõe-se que os alunos estejam então preparados para enfrentar as diversas problemáticas em que seja necessário um aconselhamento farmacêutico personalizado face à situação que têm em mãos.

Tendo em conta os aspetos acima referidos e após o período de ambientação na farmácia, senti que durante o estágio a população em geral sentia alguma insegurança ao ser atendida por um estagiário. Tal aspeto verificou-se pela descrença relativamente às minhas capacidades em resolver a problemática que me traziam relativamente à sua medicação habitual ou à nova terapia que poderiam iniciar, bem como a outras situações relacionadas com medicação pendente na farmácia e aconselhamento em diversas áreas.

Face ao que foi apresentado, considero que é importante desmistificar o conceito de que os estagiários não estão preparados para o aconselhamento e para a dispensa de medicamentos, bem como promover a ideia de que a prática clínica sob acompanhamento permite alcançar a experiência necessária não só para agilizar todo o processo de dispensa como também criar metodologias que auxiliem o raciocínio no que toca ao aconselhamento farmacêutico.

Regimes de complementaridade

Atualmente, no momento da dispensa de medicamentos é possível associar diversos planos de participação complementares à participação atribuída pelo Estado. Esses planos, surgem de subsistemas de saúde inerentes a certas profissões como, banqueiros, militares com certas portarias, laboratórios, entre outros. Embora estes planos sejam importantes para os utentes, para mim, enquanto estagiário, foi um desafio muito grande saber identificar qual o plano correspondente, e qual seria a metodologia a seguir após a atribuição do plano no sistema informático. Desta forma, considero que seja importante, antes do estágio curricular, que os alunos sejam elucidados dos planos existentes, qual a metodologia que devem adotar no momento da dispensa e de como distinguir os planos quando temos dois planos semelhantes, mas cuja única diferença é o estatuto de sócio.

Tendo em conta que estes planos se inserem na participação, poderá ser importante atualizar os conteúdos da unidade curricular Deontologia e Legislação Farmacêutica e Organização e Gestão Farmacêutica de forma a integrarem este tema no seu plano curricular.

Oportunidades

Delegados de informação médica

Os Delegados de informação médica são, hoje em dia, uma das principais fontes de conhecimento no que toca à inovação em saúde. Sendo os farmacêuticos um dos grupos de profissionais de saúde que necessitam de estar sempre em contacto com todas as inovações em saúde, torna-se então importante manter uma relação próxima com os delegados de informação médica.

Na minha opinião, é fulcral manter um contacto próximo com os delegados de informação médica, pois estes permitem dar a conhecer as inovações no que toca a dispositivos médicos, fármacos e opções terapêuticas. Um outro aspeto positivo desta proximidade, é que os Delegados de informação médica são muitas vezes os responsáveis por dar formação às equipas nas farmácias, pelo que surge então a oportunidade perfeita de termos todas as nossas dúvidas esclarecidas e podermos aumentar o nosso espectro de ação enquanto farmacêuticos.

Acompanhamento Farmacoterapêutico

Com o aumento da esperança média de vida, assistimos cada vez mais à polimedicação dos utentes mais idosos, o que acarreta riscos para a sua saúde se não forem

devidamente acompanhados por um profissional de saúde que domine a área do medicamento. É neste seguimento que o farmacêutico se destaca dos outros profissionais de saúde, pois é o único que domina a área do medicamento e que tem as ferramentas necessárias para fazer um bom acompanhamento da medicação de cada utente.

No meu entender, os serviços de acompanhamento farmacêutico são o futuro da profissão, na medida em que, valorizam o trabalho do farmacêutico no seio da comunidade local, ao promoverem um seguimento personalizado e uma garantia na adesão à terapêutica, bem como a nível nacional, onde as ações decorrentes deste acompanhamento irão provocar menos internamentos e menos idas às urgências por parte dos utentes.

Desenvolvimento de capacidades de Cross-selling e Up-selling

Na atual conjuntura económica das farmácias surgiram duas técnicas importantes no que diz respeito à gestão comercial das farmácias, sendo estas o *Cross* e *Up-selling*. Estas técnicas permitem ao farmacêutico prestar um atendimento mais completo e personalizado ao utente, pois nos seus alicerces está a interação com os utentes de forma a identificar e satisfazer todas as necessidades dos utentes. Para isso, o farmacêutico deve optar por entre duas soluções: aumentar o valor para o utente, aconselhando vários produtos que se complementam e tem uma ação sinérgica, ou então, aconselhar um produto pertencente à mesma categoria que o utente procura, mas cuja qualidade e eficácia mostram um valor acrescido ao produto pretendido.

Face ao que foi mencionado, acredito que estas técnicas são importantíssimas para o desenvolvimento pessoal dos farmacêuticos, pois estas obrigam a que haja uma maior interação com o utente, aumentando a confiança deste para conosco, não só por mostrarmos interesse nos problemas que o utente nos traz, como também pelo facto de conseguirmos satisfazer as suas necessidades de forma mais completa.

Ameaças

Profissionais sem habilitações científicas na área de farmácia ao balcão

Hoje em dia, com a banalização das parafarmácias e ervanárias, foram surgindo novas profissões no mundo farmacêutico, em especial de técnicos auxiliares de farmácia. Estes técnicos auxiliares de farmácia, são então responsáveis por auxiliarem os farmacêuticos na receção de encomendas, compras, preparação e distribuição da medicação. No entanto, estes mesmos técnicos podem trabalhar em outros locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica, como parafarmácias e ervanárias, sem qualquer auxílio de um

farmacêutico. Acontece, que estes técnicos são considerados “capazes” de aconselhar este tipo de medicamentos com uma formação de apenas 360 horas, sem qualquer vertente farmacológica que permita a estes técnicos perceber a dimensão que o poder do aconselhamento deles poder ter sobre a saúde de um utente.

Torna-se então uma séria ameaça à profissão farmacêutica, o aparecimento destes técnicos, que não reúnem de forma alguma as capacidades necessárias para realizarem um aconselhamento seguro, responsável e que acima de tudo traga benefício ao utente sem prejuízo da sua condição prévia.

Horário limitado dos utentes na dispensa dos medicamentos

Na sociedade em que vivemos, assistimos hoje a um fenómeno preocupante no campo da saúde, a disseminação de informação de saúde pela internet e redes sociais. Esta intensa disseminação de informação resulta numa sociedade menos recetiva a um aconselhamento por parte do farmacêutico, bem como a uma dificuldade acrescida em informar os utentes de como fazerem corretamente a medicação. Estas dificuldades, acabam por ser um perigo para a saúde pública, na medida em que os utentes acreditam em todo o “conhecimento” que é disseminado pela internet e redes sociais, podendo estes conter informação falsa que poderá acarretar riscos para a vida dos utentes.

Desta forma, acredito que o farmacêutico deve participar mais ativamente na promoção da saúde pública, deve promover-se como um agente de saúde pública e deve estabelecer-se como o primeiro profissional de saúde a quem as populações devem recorrer sempre que surgirem dúvidas na medicação, ou sintomas decorrentes da toma inadequada da mesma. Só assim, poderá o farmacêutico combater esta nova sociedade onde o tempo é um fator limitante, mesmo no que diz respeito à saúde.

Análise SWOT – Farmácia Hospitalar

Pontos Fortes

Estágio multidisciplinar

O farmacêutico hospitalar difere do farmacêutico comunitário em vários aspetos, seja pelos conhecimentos clínicos que este tem que ter em diversas especialidades médicas, tal como pelos medicamentos que são de uso exclusivo hospitalar, e que requerem assim um conhecimento mais aprofundado sobre o seu uso e segurança. Desta forma, conseguimos perceber que o farmacêutico hospitalar tem uma formação mais completa e polivalente do que o farmacêutico comunitário, sendo por isso uma oportunidade única poder aprender um pouco do que é o farmacêutico hospitalar e quais as suas funções dentro de um hospital.

Durante o estágio, e tendo em conta o que referi acima, tive oportunidade de contactar com as mais diversas situações que não me seriam possíveis de encontrar senão no hospital, quer seja no setor dos ensaios clínicos, como no setor da farmacotécnica e por fim na distribuição. Considero que esta experiência profissional foi sem dúvida muito enriquecedora e que será um marco importante na minha vida enquanto profissional de saúde.

Integração em equipa multidisciplinar

Na atualidade, fala-se bastante da importância de existirem equipas multidisciplinares em saúde, não pela interação positiva que resulta entre diversos profissionais de saúde, mas pela vantagem enorme que esta interação significa para os doentes. Estas equipas multidisciplinares compostas por farmacêuticos hospitalares, médicos e enfermeiros permitem que haja um contacto muito próximo entre os doentes e os diversos profissionais e apresenta-se como uma vantagem no tratamento e recuperação que o doente tem no meio hospitalar.

No meu estágio foi-me dada a oportunidade de acompanhar algumas equipas nas visitas médicas, o que me permitiu aceder ao diagnóstico do doente, bem como à história clínica, tratamento prescrito e perceber a evolução do prognóstico de cada doente. Tendo em conta esta experiência, considero que estas equipas multidisciplinares são de facto uma vantagem para os doentes, pois, permitem a partilha de informação entre todos os profissionais de saúde envolvidos e melhorar, desta forma, o tratamento que é dado a cada doente.

Consolidação de conhecimentos

Atualmente o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tem algumas unidades curriculares que estão relacionadas com a atividade do farmacêutico hospitalar, tais como as farmacologias, a bioquímica clínica, a farmácia hospitalar, biofarmácia e farmacocinética e ainda a unidade curricular opcional de farmacotoxicologia bioquímica.

Durante o estágio, tive oportunidade de aplicar muitos dos conhecimentos adquiridos durante o curso e foi ainda uma oportunidade para enriquecer o meu conhecimento nestas mesmas áreas do saber.

Trabalhos propostos

Um dos pontos fortes do estágio em farmácia hospitalar foi sem dúvida, os trabalhos que foram sendo realizados ao longo do estágio, não só pelos temas que podemos abordar, que não se encontram no atual plano do mestrado integrado em ciências farmacêuticas, bem como pela oportunidade de nos preparar para situações que poderíamos encontrar no nosso dia a dia de estágio. Alguns desses trabalhos poderão ser consultados nos respetivos anexos 4 e 5 do presente relatório.

Pontos Fracos

Duração do estágio

O plano curricular do estágio curricular em farmácia hospitalar compreende, neste momento, cerca de 270 horas de estágio, em média. Acontece que, estas horas são insuficientes para adquirirmos um suporte sólido do que é exercer farmácia em meio hospitalar, e também para podermos adquirir alguma autonomia nas tarefas que nos são dadas e mesmo termos a oportunidade de desempenhar outras funções que apenas com um período maior de aprendizagem poderemos exercer-las.

Não ter integrado todos os setores

Os serviços farmacêuticos dos Hospitais da Universidade de Coimbra são compostos por variadíssimos setores todos interligados pelo circuito do medicamento. Começando pelo setor de gestão e aprovisionamento, passando para o setor da farmacotécnica, quando necessário, o setor da distribuição e finalmente passando para o setor de informação do medicamento. Existe ainda o setor dos ensaios clínicos que tem o seu circuito próprio do medicamento experimental.

Durante o estágio foi-me dada a oportunidade de passar pelo setor da farmacotécnica, em todas as suas valências, no setor da distribuição e no setor dos ensaios clínicos, no entanto devido à curta duração do estágio, não tive oportunidade de integrar todos os setores dos serviços farmacêuticos e perceber então, qual o papel do farmacêutico hospitalar em todos eles.

Estágio observacional

Enquanto estagiário, e em todos os serviços por onde passei, todos os farmacêuticos explicaram-me qual o funcionamento base de cada setor, quais as tarefas diárias que tinham que desempenhar e qual o papel do farmacêutico nesse mesmo setor. No entanto, devido à imensa responsabilidade que cada um deles alberga nas suas funções, vi-me constantemente obrigado a observar apenas os farmacêuticos a executarem as suas funções tendo pouco ou nenhum contacto com o serviço.

Esse fenómeno verificou-se essencialmente nos setores dos ensaios clínicos, onde devido à confidencialidade e especificidade dos protocolos era então difícil eu ter a autonomia para realizar as ditas tarefas, e na farmacotécnica onde a manipulação dos fármacos exigia alguma experiência em laboratório, pelo que o meu papel era de mero observador.

Não ter um contacto autónomo com o Sistema de Gestão Integrada no Circuito do Medicamento

Os Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E possuem um sistema informático, o Sistema de Gestão Integrada no Circuito do Medicamento (SGICM) que interliga os diferentes profissionais de saúde e que permite que a prescrição de todos os doentes possa ser validada por um farmacêutico hospitalar. Este sistema permite ainda ao farmacêutico hospitalar consultar todos os dados do doente, como análises, tratamento efetuado, prescrições antigas, histórico de tratamento entre tantas outras funcionalidades importantes para a correta validação de cada prescrição.

Durante o estágio tive um contato muito diminuto com este sistema, e o contato que tinha era sempre feito com um farmacêutico hospitalar a acompanhar-me devido à facilidade que existia em fazer alterações graves à prescrição de cada doente. No entanto, acredito que seria importante termos um contacto mais aprofundado com este sistema, não só pelo potencial que este tem, mas também porque precisamos de conseguir aceder ao sistema e funcionar com ele para que possamos resolver os desafios que nos são propostos durante o estágio.

Interação com doentes

Enquanto farmacêuticos, somos frequentemente associados ao contacto próximo seja com os utentes da farmácia comunitária, seja com os doentes de ambulatório dos hospitais. Apesar de haver de facto alguma interação com os doentes nos hospitais, esta interação ainda é muito contextualizada na cedência da medicação de ambulatório e no seu aconselhamento.

Durante as visitas às unidades de queimados e cirurgia vascular, em que os farmacêuticos acompanhem as visitas médicas, estes acabam por não participar na interação com o doente, sendo a sua ação centrada apenas no sucesso da terapêutica prescrita com o médico. Sendo os farmacêuticos os especialistas do medicamento, e face à oportunidade que temos em poder de facto contactar com os doentes, seria então importante fazermos também nós, uma avaliação da receção do doente à medicação que foi atribuída pelo médico e confirmar com os enfermeiros se a medicação é de facto tomada de acordo com as prescrições.

Plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

O atual plano do Mestrado integrado em ciências Farmacêuticas contempla a unidade curricular de Farmácia Hospitalar como unidade obrigatória do 5º ano do curso. A presente unidade curricular pretende então dar-nos as bases necessárias para compreendamos a ação do farmacêutico no hospital e quais as suas responsabilidades no mesmo.

O que acontece é que essa unidade curricular é insuficiente para sequer nos preparar para o que é um serviço farmacêutico, pois esta centra-se apenas no circuito do medicamento e no que deveria ser o farmacêutico hospitalar ideal. A falta de conteúdo da unidade curricular é aberrante e não corresponde de facto ao que acontece a nível do hospital, sendo bastante difícil para um estagiário sequer perceber o funcionamento dos serviços assim que chega ao hospital.

Face às competências técnicas e científicas do farmacêutico hospitalar, percebe-se que esta unidade curricular é então muito incompleta, e que o plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas precisa de sofrer alterações substanciais para que possa de facto preparar os seus estudantes para o que é ser farmacêutico hospitalar. Para tal seria necessário reestruturar as unidades de Fisiopatologia Humana, pois o conhecimento das diversas patologias é importantíssimo para a terapêutica a adotar e pela sua monitorização; Nutrição humana deveria conter no seu plano uma vertente mais aplicada ao farmacêutico hospitalar no que toca por exemplo à nutrição parentérica; Farmacologia II e

Farmacoterapia que deveriam incluir de forma mais abrangente a área da oncologia, tendo apenas menções ao cancro da mama e ao tratamento da dor oncológica; Biotecnologia Farmacêutica que, apesar de nos introduzir o conceito de anticorpos monoclonais e nos ensinar o processo de obtenção destes não nos elucida sobre as áreas de intervenção destes e as terapêuticas disponíveis; Biofarmácia e farmacocinética que deveria aprofundar a importância dos estudos de cinética de medicamentos e de como poder adaptar cada perfil cinético de um medicamento a um doente com certas disfunções fisiológicas que o alterassem; Farmacotoxicologia Bioquímica, que pela sua importância a nível hospitalar deveria ser uma unidade curricular obrigatória pois foi das unidades curriculares que mais me auxiliou durante o estágio e por fim as unidades de tecnologia farmacêutica e farmácia galénica, que pelo seu conteúdo prático nos deveriam ensinar como fazer manipulação dos fármacos em meio hospitalar, estando unicamente focada nos métodos industriais de produção de fármacos.

Oportunidades

Duração estágio superior

Atualmente o estágio em farmácia hospitalar tem uma duração de 270 horas, em média, pelo que, como fui referindo, não considero que seja suficiente para podermos ter uma noção completa do que é o trabalho do farmacêutico hospitalar.

Face a essa dificuldade, acredito que aumentar o tempo do estágio se iria provar útil para os estudantes, de forma a que estes pudessem então conhecer e estagiar durante todo o circuito do medicamento no hospital, bem como para adquirirem alguma autonomia nas atividades que lhes fossem propostas.

Utilizador para o estagiário no Sistema de Gestão Integrada no Circuito do Medicamento

O sistema de gestão integrada no circuito do medicamento, como tenho vindo a referir, é uma ferramenta poderosíssima ao auxílio dos profissionais de saúde no hospital. Para que os estagiários possam ter uma noção mais completa de como funciona o sistema e das funcionalidades que possui, seria importante existir um utilizador para o estagiário que permitisse que este consultasse todas as suas funcionalidades sem prejuízo para os doentes. Acredito que seria uma medida importante, não só para o estágio em si, mas também para o futuro pois a probabilidade de encontrarmos um sistema semelhante é bastante elevada e toda a experiência com este tipo de programas é uma mais valia para os profissionais de saúde.

Farmacêutico numa equipa clínica

Hoje em dia, os farmacêuticos estão inseridos em equipas multidisciplinares que trabalham em conjunto para dar aos doentes o melhor tratamento possível. Apesar de ser um avanço significativo no papel do farmacêutico hospitalar, este continua a ser insuficiente pois, o farmacêutico apenas atua no momento de cada visita médica e entre prescrições médicas, estando sempre dependente das prescrições para poder fazer alguma sugestão com uma base informada.

Sendo o farmacêutico o especialista do medicamento, este reúne todas as condições para fazer parte de uma equipa clínica, que avalia de forma conjunta qual a melhor opção terapêutica e permite ainda descobrir todo o historial clínico do doente e atuar de acordo com este, para que no momento do tratamento que o levou ao internamento não sejam prejudicadas as condições que este podia trazer de casa. Para isso, seria importante os farmacêuticos terem um espaço para realizarem consultas farmacêuticas antes da consulta médica, com o intuito de obterem todo o historial medicamentoso do doente para desta forma conseguirem auxiliar o médico de uma forma mais completa e providenciar um melhor cuidado para os doentes.

Ameaças

Distanciamento entre farmacêutico e doente

Uma das principais diferenças entre o farmacêutico comunitário e o farmacêutico hospitalar é o distanciamento que existe entre o farmacêutico hospitalar e os doentes. Tal acontece, pois, o único momento em que o farmacêutico hospitalar contacta diretamente com o doente é se este tiver medicação para ser levantada em ambulatório, e mesmo aí, o serviço é centrado numa simples dispensa de medicação, muitas das vezes sem espaço para aconselhamento, devido ao grande volume de doentes para terem que levantar a medicação.

Esse distanciamento com o doente, leva a que os doentes não tenham a perceção da função do farmacêutico hospitalar e leva então a uma perda de confiança da parte do doente na nossa capacidade em aconselhar e monitorizar toda a sua terapêutica. Face a esta problemática, é imperativo que o farmacêutico hospitalar conquiste de novo a confiança dos doentes, pois apesar de o farmacêutico ser o especialista do medicamento, toda a ação do farmacêutico é centrada no doente.

Técnicos de farmácia

Os técnicos de farmácia são hoje em dia uma grande ameaça ao setor farmacêutico nos hospitais. Isto acontece, pois, os técnicos têm aumentado as suas tarefas e responsabilidades nos serviços farmacêuticos, colocando muitas vezes os farmacêuticos como suporte para as suas atividades. É possível observar este “fenómeno” nas áreas da produção, onde os técnicos preparam toda a medicação desde preparações de uso externo e interno não estéreis até às preparações estéreis, e na área da distribuição onde os técnicos individualizam toda a medicação que segue nas doses unitárias ao fim do dia.

Devido a esta atividade dos técnicos, os farmacêuticos, nomeadamente na área da produção, acabam por atuar como suporte aos técnicos, verificando as diversas etapas de produção e individualizando os medicamentos a serem manipulados. No entanto, esta situação não se verifica durante os serviços noturnos, onde a necessidade de o farmacêutico validar as etapas de produção impede que o técnico de serviço prepare a medicação e passa então o farmacêutico a assumir o papel da produção. Esta troca durante os serviços, levam então a questionar porque não são sempre os farmacêuticos a serem os responsáveis pela manipulação dos medicamentos e qual a real necessidade de terem que existir técnicos nos diversos setores da farmacotecnia.

Durante o estágio curricular nos setores de farmacotecnia, e face ao que referi acima, fui muitas vezes obrigado então a ocupar o papel de observador e apoiar o serviço dos técnicos quando poderia eu, em algumas situações, ter o papel de manipulador.

Alunos estrangeiros

Os hospitais da universidade de Coimbra, recebem durante todo o ano alunos em programas de estágio vindos de outros países. Acontece que estes alunos estrangeiros vêm realizar estágios com uma duração de 6 meses, o que lhes permite não só participar mais ativamente nas tarefas do farmacêutico hospitalar, como também lhes dá acesso a uma formação mais completa. Aliado a esta problemática, acresce ainda o problema da capacidade do hospital em albergar tantos alunos ao mesmo tempo, fazendo com que os alunos vindos da faculdade de farmácia da universidade de Coimbra, tenham que se sujeitar aos lugares que estão vagos para estágio com base naqueles que não foram ocupados pelos alunos estrangeiros.

Embora a relação com eles alunos seja também benéfica para nós, pela partilha de informação e de experiências, as desvantagens da presença de um elevado número de alunos

continuam a ser superiores, pelo que é necessário encontrar um meio termo, para que os alunos portugueses tenham as mesmas oportunidades que os alunos estrangeiros.

Considerações Finais

No fim desta jornada enquanto estagiário, consigo afirmar que ambos os estágios, tanto em farmácia comunitária como em farmácia hospitalar, foram uma oportunidade única para aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, bem como para aprender novos conceitos.

O estágio em farmácia comunitária, permitiu-me entender o papel do farmacêutico na sociedade e qual o impacto deste na saúde pública. Isto acontece, pois, a farmácia, é na maior parte das vezes o primeiro local ao qual os utentes recorrem, o que permite criar laços de proximidade entre a população e o farmacêutico. Esta relação de proximidade leva a população a confiar no farmacêutico no que toca aos cuidados primários de saúde, bem como na sensibilização e esclarecimento da população em questões de saúde pública.

O estágio em farmácia hospitalar, por sua vez, permitiu-me descobrir qual o papel e as funções do farmacêutico hospitalar, e qual o impacto deste na população. Apesar de o farmacêutico ser um especialista no campo do medicamento, o farmacêutico destaca-se pela sua capacidade em colocar os seus serviços e conhecimentos centrados do doente. É esta capacidade única que faz com que os farmacêuticos sejam cada vez mais uma peça fundamental no meio hospitalar, procurando assim integrar as equipas médicas, no sentido de auxiliarem as decisões clínicas e puderem acompanhar desta forma todo o percurso do doente, desde o internamento até ao ambulatório.

Foi no fim do estágio, que compreendi, que o farmacêutico é um profissional de saúde com uma capacidade enorme de chegar às populações e de promover de forma correta e informada a saúde pública. Percebemos, portanto, que o farmacêutico é muito mais que o especialista do medicamento, ele é um agente de saúde pública centrado no doente.

É graças a toda a experiência que adquiri, que encaro o meu futuro enquanto farmacêutico de cabeça erguida, pronto para partilhar junto das populações todos os conceitos que me foram transmitidos e cumprir então o meu dever enquanto agente de saúde pública.

Referências Bibliográficas – Parte I

1 – MINDTOOLS - SWOT Analysis – **Discover New Opportunities, Manage and Eliminate Threats** [acedido a 29 de abril de 2017]. Disponível na Internet: https://www.mindtools.com/pages/article/newTMC_05.htm

2 – INFARMED - **Medicamentos Manipulados** [acedido a 29 de abril de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/inspecao/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>

3 – ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária** [acedido a 29 de abril de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf

4 – Portaria n.º 769/2004 - **Diário da República**. n.º 153:Série I-B (2004).

5 – CAUDALÍE - **Resveratrol Lift** [acedido a 29 de abril de 2017]. Disponível na Internet: <http://pt.caudalie.com/resveratrol-lift>

6 – PHARMA NORD - **Bioactivo Arroz Vermelho** [acedido a 29 de abril de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.pharmanord.pt/produtos/details/bioactivo-arroz-vermelho>

Anexos

Anexo I - Ficha manipulada

Ficha de Preparação de Manipulados

FARMACIA SANTA ISABEL
Coimbra

Medicamento: Pomada de Ácido Salicílico a $\approx 5\%$ (m/m), e Propionato de Clobetasol a $\approx 0.05\%$ (m/m)
Teor em substância(s) activa(s): 100g contém 8g de ác. salicílico 30mg de propionato de clobetasol

Forma farmacêutica: Pomada Data de Preparação: 29-03-2017

Número do lote: 21/17 Quantidade a preparar: 100g

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Vaselina filante						62g	29/3/17 <i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>
Ácido salicílico						8g	29/3/17 <i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>
Dermovate pomada ⁽²⁾						30g	29/3/17 <i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>

(1) O Dermovate ® pomada contém 0,05% (m/m) de propionato de clobetasol.

Cuidades de manipulação:
Utilizar luvas, óculos e máscara.

Preparação:

	Rubrica do Operador
1. Pesar as matérias-primas;	<i>[Signature]</i>
2. Pulverizar o ácido salicílico	<i>[Signature]</i>
3. Incorporar gradualmente o ácido salicílico à vaselina;	<i>[Signature]</i>
4. Incorporar a mistura anterior com a pomada dermovate	<i>[Signature]</i>
5. Misturar a velocidade elevada num homogenizador mecânico.	<i>[Signature]</i>
6. Embalar e rotular.	<i>[Signature]</i>

Aparelhagem usada:
Espátulas, unguaitor, balança

Embalagem:

Material da embalagem	Nº do lote	Origem
Plástico		

Prazo de utilização e Condições de conservação:
Condições de conservação:
Embalagem estanque e opaca, ao abrigo da luz e em local seco e fresco.

Operador *[Signature]*

Prazo de utilização:
Não se encontram descritos estudos de estabilidade para este manipulado. Assim, podemos atribuir, de acordo com as normas gerais de atribuição de prazos de utilização aos medicamentos manipulados da Farmacopeia Americana (descritas na USP 34), um prazo de utilização de 30 dias.

Operador *[Signature]*

Rotulagem:

1. No rótulo deve figurar a indicação de **USO EXTERNO**

Verificação:

Ensaio		Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Caractères organolépticos	1.1. cor	Branco	conforme	<i>Bees</i>
	1.2. aspecto	Homogéneo	conforme	<i>Bees</i>
	1.3. cheiro	Inodoro	conforme	<i>Bees</i>
Uniformidade de massa		+/- 5%	conforme	<i>Bees</i>
Homogeneidade		Homogéneo	conforme	<i>Bees</i>

Aprovado

Rejeitado

Supervisor: *[Signature]*

Data: / /

Nome e Morada do doente

Nome do prescriptor

Anotações

Pag. 2/3

F. Subst
Rubrica do Director Técnico

Data

29/3/17

21/17

Calculo do preço de venda

Pomada de Ac. Salicilico 0,5% e propionato de Clobetasol 0,05%.

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	valor da matéria-prima utilizada na preparação	
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço				
Acido salicilico	10g	1,37	1g	0,0137	x 8	x 2,2	= 0,24	
Vaselina	1kg	4,48	1g	0,00448	x 62	x 1,9	= 0,527	
Demovate					x	x	= 2,19	
					x	x	=	
					x	x	=	
					x	x	=	
subtotal A								2,19

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	forma farmacéutica	quantidade	F (€)	factor multiplicativo	valor
valor referente à quantidade base		100,5	4,92	x 3	= 14,76
valor adicional	pomada prop. dita		x	x	=
subtotal B					14,76

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	factor multiplicativo	valor
Rótulo	0,50	x 1	x 1,2	= 0,60
Unguentos 100	1,15	x 1	x 1,2	= 1,38
		x	x 1,2	=
		x	x 1,2	=
subtotal C				1,98

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3 = 24,6
 + IVA = 1,476
 SC D = 26,07

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

dispositivo	preço unitário	quantidade	valor

E

PREÇO FINAL: D + E

Operador: *[Signature]*

Supervisor: *[Signature]*

Rubrica do Director Técnico *[Signature]*
 Data 29/3/10

Anexo II – Caso Prático I – Dermocosmética

Uma Sra. cerca de 55 anos, dirige-se à farmácia para aconselhamento em dermatocosmética. A Sra. disse que tinha feito uma sonda gástrica há já alguns meses, e que devido à cirurgia tinha perdido bastante peso na zona da face e na zona da barriga. Afirmou ainda que sentia que a pele tinha perdido bastante firmeza na zona das bochechas, fato que se denotava pela queda das mesmas e pela formação de “papos” abaixo da linha do olho. A Sra. procurava então um creme que ajudasse a reafirmar a pele na zona da cara e algo que ajudasse a diminuir os “papos” nos olhos.

Comecei a minha intervenção ao perguntar qual o tipo de pele da senhora, visto que esta não apresentava nenhum brilho nem secura ao longo da face características de uma pele oleosa ou de uma pele seca. Com a resposta da Sra. chegámos à conclusão que era uma pele mista, pelo que um creme rico não era o mais indicado para esta situação.

Face aos produtos que tinha disponível na farmácia, aconselhei o creme caxemira redensificador da Caudalíe®, para o tratamento da face, que combina o resveratrol de videira com o ácido hialurónico para restabelecer a firmeza da pele, preencher e combater as rugas e ao mesmo tempo atuar como um creme hidratante. Aconselhei a utente a aplicar o creme duas vezes por dia, de manhã depois da higiene da face e à noite antes do deitar para maximizar o efeito do creme. Para o tratamento dos “papos” aconselhei o bálsamo lifting contorno dos olhos da mesma linha, por ter os mesmos princípios ativos que o creme, sendo por isso igualmente efetivo para a correção do contorno dos olhos.⁴ Aconselhei novamente a aplicação deste bálsamo de manhã e à noite, após a higiene da cara.

Anexo III – Caso Prático II – Suplementos alimentares

Uma Sra. com cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia à procura de alternativas não medicamentosas para o controlo da hipercolesterolemia. Comecei por questionar se tinha indicação por parte do médico, ou se era apenas para prevenir níveis elevados de colesterol. A Sra. confessou que tinha ido ao médico há pouco tempo e que este lhe havia prescrito uma estatina, mas que não se dava bem com ela porque tinha demasiadas dores de músculos, pelo que queria tomar conhecimento de outras opções não farmacológicas.

Face ao que a senhora me confessou, alertei que era importante falar com o médico, e que a suspensão da toma das estatinas de forma abrupta poderia levar também ao agravamento dos efeitos secundários que esta estava a sentir. Ainda assim, a Sra. não pretendia de todo voltar à terapêutica instituída e afirmou que já havia dito o mesmo ao médico que a seguia.

Tendo em conta o sucedido, optei por dar a conhecer o suplemento Arroz Vermelho da BioActivo®, que graças à Monacolina K, substância análoga das estatinas, permite controlar os níveis de colesterol da Sra. para os níveis considerados normais, 190 mg/dl, sem os efeitos secundários característicos das estatinas. Referi que a posologia indicada era de 1 comprimido por dia, após as refeições e de preferência ao fim do jantar⁵.

No fim do atendimento, aconselhei ainda a Sra. a fazer medições de colesterol com frequência e assim que fosse possível consultar-se com o seu médico, para que este pudesse fazer uma análise mais completa de toda a situação.

Considero que este seja um caso diferente do habitual, pois, apesar de como farmacêutico, ter que apelar à adesão à terapêutica, acredito que seja igualmente importante ouvirmos as necessidades dos utentes e trabalharmos de acordo com estas, fazendo sempre uma análise completa da situação que temos em mãos e lembrando sempre que cada caso é um caso.

Anexo IV – Caso clínico - CHUC

NOME – JALJ PU 19XXXXXXX

1. Data Nascimento: 74 anos

2. Serviço Internamento: Cirurgia Cardio Torácica Entrada: 12/03/2017 Saída: 10/04/2017

3. Diagnóstico

Endocardite mitro-aórtica

Outros diagnósticos: Hipertensão arterial, hiperplasia benigna da próstata, insuficiência venosa dos membros inferiores, litíase biliar, diverticulose do cólon.

4. Sinais Vitais

Não disponíveis

5. Exames Complementares

Rotinas pré-operatórias sem alterações. Controlo analítico, gasométrico, eletrocardiográfico e radiológico seriado, ecocardiograma transtorácico (ETT) e ecocardiografia transesofágica (ETE)

6. Tratamento

Cirúrgico: Substituição valvular mitral por prótese biológica CE Perimount n°29 e substituição valvular aórtica por prótese biológica CE Perimount n°23

Médico: CEC (Circulação extracorpórea), cardioplegia, hipotermia, soroterapia, profilaxia antibiótica do tromboembolismo pulmonar (TEP) e tromboembolismo venoso profundo (TVP), colocação de cateter venoso central (CVC), colocação de linha arterial, cinesiterapia respiratória, transfusão de hemoderivados (plasma e octaplex) (fatores de coagulação) no bloco operatório e na unidade de cuidados intensivos.

7. Tabela Terapêutica – INTERNAMENTO

Medicamento	Forma	Dose	Via	Freq.	Horário
Sulfato ferroso	Comprimido LP	225,7 mg	Oral	2 id	12h/21h
Pantoprazol	Comprimido GR	40 mg	Oral	1 id	7h
Cloreto de potássio 0,3%	Solução	10 MEQ	IV	SOS4	SOS até 4 id
Ácido acetilsalicílico	Comprimido GR	100 mg	Oral	1 id	19h
Doxiciclina	Comprimido dispersível	100 mg	Oral	2 id	9h/21h
Amiodarona	Comprimido	400 mg	Oral	1 id	12h
Captopril	Comprimido	6,25 mg	Oral	3 id	8h/22h/19h
Oxazepam	Comprimido	7,5 mg	Oral	1 id	22h
Lactulose	Xarope aquoso	15 ml	Oral	1 id	9h
Senosido A + Senosido B	Comprimido	12 mg	Oral	2 id	9h/21h
Aspartato de magnésio	Pó oral	1,225,6 mg	Oral	1 id	12h
Darbepoetina alfa	Solução	60 mcg	SC	1x semana	19h
Furosemida	Comprimido	40 mg	Oral	1 id	16h
Enoxaparina sódica	Solução	80 mg	SC	1 id	9h

NOTA: Sinais vitais 3 id, vigiar estado de consciência, 1500 ml de água por dia

8. Interações

8.1. AAS - Enoxaparina	Risco de hemorragia aumentado, risco de hematoma epidural e espinhal (paralisa permanente)
8.2. Amiodarona - Furosemida	Risco aumentado de arritmia ventricular (controlar níveis de potássio)
8.3. Furosemida - lactulose - senosido A/B	Aumento dos efeitos do diurético - risco de perda de eletrólitos acentuada
8.4. Captopril - Enoxaparina	Risco aumentado de hipotensão
8.5. Captopril - Oxazepam - Enoxaparina	Risco de hipotensão
8.6. Doxiciclina - sulfato ferroso - aspartato de magnésio	Menor absorção da tetraciclina - queada pelo ferro (separar doses pelo menos 3h)
8.7. Furosemida - Pantoprazol	Risco de hipomagnesémia
8.8. Sulfato ferroso - Pantoprazol	Menor absorção do ferro - não-heme
8.9. Amiodarona - lactulose + senosido A/B	Perda de eletrólitos, risco aumentado de arritmia ventricular

9. Reconciliação

Após melhoria do doente, este teve alta com as seguintes indicações terapêuticas:

Pequeno-almoço:

Pantoprazol 40 mg: 1 comprimido em jejum

Furosemida 40 mg: 2 comprimidos

Tansulosina 0,4 mg: 1 comprimido

Doxiciclina 100 mg: 1 comprimido

Captopril 6,25 mg: 1 comprimido

Almoço:

Cloreto de potássio 600 mg: 2 comprimidos

Finasteride 5 mg: 1 comprimido

Ácido fólico: 1 comprimido

Espironolactona 25 mg: 1 comprimido

Amiodarona 200 mg: 1 comprimido

Captopril 6,25 mg: 1 comprimido

Lanche:

Furosemida 40 mg: 1 comprimido

Ferro gradumet: 1 comprimido

Magnésio: 1 saqueta

Jantar:

Cloreto de potássio 600 mg: 2 comprimidos

Doxiciclina 100 mg: 1 comprimido

Captopril 6,25 mg: 1 comprimido

Varfine 5 mg: segundo esquema recomendado

Oxazepam 7,5 mg: 1 comprimido

Observações:

Paracetamol 1000 mg: 1 comprimido até 3 vezes ao dia em SOS, se o doente tiver dores

Metamizol 575 mg: 1 comprimido até 3 vezes ao dia em SOS, se o doente tiver dores

12 – Discussão:

O sr. José Augusto Loureiro foi internado devido à presença de endocardite mitro aórtica.

A endocardite é uma patologia decorrente do processo infeccioso da superfície do endocárdio por microrganismos que invadem estas superfícies e produzem inflamação e lesão, envolvendo normalmente as válvulas cardíacas, câmaras cardíacas e as grandes artérias. A invasão dos tecidos leva ao aparecimento de vegetação nas válvulas cardíacas, estruturas compostas por plaquetas, fibrina e os microrganismos infecciosos.

Seguido as guidelines para o diagnóstico da endocardite infecciosa, os médicos realizaram então uma ecocardiografia torácica e com base nesse resultado fizeram então uma ecocardiografia transesofágica.

Face à confirmação do diagnóstico o doente foi então sujeito a cirurgia com vista à substituição das válvulas afetadas pela endocardite.

Seguindo o pós-operatório o doente foi submetido a tratamento profilático da infeção com doxiciclina, tratamento profilático do TVP e TEP com aspirina 100 mg e enoxaparina 80 mg.

Face aos diagnósticos anteriores, continuou a sua medicação para a pressão arterial com captopril 6,25mg e furosemida 40 mg. Para a insuficiência cardíaca continuou então com a amiodarona 200 mg.

O doente fazia ainda lactulose e senosido A e senosido B para a obstipação devido ao internamento. Tinha ainda receitado cloreto de potássio e aspartato de magnésio para reposição dos níveis de potássio e magnésio e como terapêutica de suporte para as necessidades especiais dos músculos nestes eletrólitos.

Tinha ainda receitado pantoprazol 40 mg como protetor gástrico, sulfato ferroso e darbepoetina alfa para o tratamento de uma possível anemia, não sendo possível confirmar este diagnóstico, sem acesso às análises clínicas do doente.

Anexo V – Caderno do estagiário - CHUC

Avaliação de Distribuição de medicamentos

Medicamento	Pantoprazol	Meropenem	Albumina Humana	Grupo Farmacoterapêutico	Inibidores da bomba de prótons	Anticoagulantes	Imunossuppressores/Imunomoduladores
Grupo farmacoterapêutico	Inibidor da bomba de prótons	Antibióticos carbapenems	Hemoderivado	Quantos medicamentos fazem parte deste grupo no teu hospital? Cita alguns princípios ativos.	Pantoprazol, esomeprazol, omeprazol	Varfarina, Dabigatran, Enoxaparina,	Micofenolato de Mofetil, Tacrolimus, Everolimus e Sirolimus
Apresentação / Estabilidade / Cuidados a ter	Comprimidos gastro resistentes 20 e 40 mg	500 mg ou 1g em pó para solução injetável ou para perfusão	Albumina a 5%, a 20% em frascos de 10 ml, 50 ml e 100 ml Não utilizar se a solução estiver turva ou se houver formação de algum depósito	Qual a principal indicação para que é usado no teu hospital?	Supressor da bomba de prótons, proteção gástrica	Tratamento profilático do tromboembolismo venoso	Usado como tratamento profilático da rejeição de transplantes hepáticos, cardíacos e renais.
Indicações aprovadas	Esófago de refluxo Erradicação de Helicobacter pylori Úlcera duodenal e gástrica Síndrome de Zollinger-Ellison	Pneumonia Infecções decorrentes de fibrose quística Infecções urinárias graves Infecções abdómen Infecções contraídas durante o parto Infecções da pele e tecidos moles Infecções bacterianas agudas no cérebro	Reposição de albumina em doentes com deficiência grave de albumina	Alguns dos medicamentos do grupo estão sujeitos a medidas de maior controlo ou restrição? Quais? E o que propõe essa medida?	Não	Não	Monitorização cuidadosa por pessoal adequadamente qualificado. Apenas médicos com experiência na terapêutica imunossupressora e no controlo dos doentes transplantados devem prescrever estes medicamentos e alterar a terapêutica.
Pauta posológica	Conforme o diagnóstico pode tomar até 2 comprimidos por dia pelo menos 1 hora antes das refeições	A dose varia entre 500 mg e 2 g a cada 8 horas. O intervalo pode variar em caso de disfunção renal	A dose varia conforme a necessidade do doente	Quais os medicamentos mais usados do grupo?	Pantoprazol	Varfarina (via oral) e Enoxaparina (via subcutânea)	Tacrolimus, Micofenolato de Mofetil.
				Para esse medicamento mais usado, para quem é que maioritariamente é dispensado?	Doentes internados, polimedcados Doentes que exigem terapêutica continuada com AINE's	Doentes internados, com redução de mobilidade	Doentes Transplantados
				Relativamente a esse medicamento sabes qual o principal efeito adverso? E interação maior? Durante o estágio observas-te alguma?	Principal efeito adverso: Alterações digestivas Interações maior: antifúngicos do grupo dos azóis, inibidores da protease do HIV, metotrexato	Principal efeito adverso: hemorragias Interação maior: AINEs, antiarrítmicos, analgésicos, antidepressivos, entre outros.	Principal efeito adverso: perturbações isquémicas das artérias coronárias, taquicardia, alterações sanguíneas, tremores, cefaleias, perturbações visuais, zumbidos, dispneia e outras alterações respiratórias, diarreias e náuseas, insuficiência renal, alterações cutâneas,
Condições especiais de monitorização do seu uso	Em doentes com disfunção hepática grave a dose não deve exceder os 20 mg diários	Não usar se for alérgico a outros antibióticos como a penicilina, cefalosporina ou carbapenems	Ter em atenção à osmolaridade da albumina face ao plasma sanguíneo	Qual a alternativa a esse medicamento?	Antácidos e anti úlcerosos tais como: sucralfato, prostaglandinas, ranitidina entre outros	Anticoagulantes orais, como o apixabano, rivaroxabano	musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos. Interações maior: indutores e inibidores do CYP3A4 Toranja, hipericão
Reações adversas mais frequentes	Alterações digestivas	Dores de cabeça, dor, inflamação, vômitos, diarreia	Reação alérgica ao preparado Urticária Febre Náuseas	Outras observações	Quase todos os doentes fazem pantoprazol		
Interações mais frequentes	Antifúngicos do grupo dos azóis, inibidores da protease do HIV, metotrexato	Probencida Valproato de sódio	Não aplicável				
Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao prof. de saúde	Tomar sempre antes das refeições	Risco de convulsões	Devido ao efeito osmótico da albumina aconselhar hidratação constante				
Tipo de distribuição a que está sujeito	Distribuição de dose unitária diária, Distribuição tradicional	Distribuição de dose unitária diária	Distribuição especial, regime hemoderivados				

Parte 2 – A artrite reumatoide e o infliximab – Monitorização Terapêutica da Doença e do Fármaco

Introdução

A artrite reumatoide é uma doença crónica, auto-imune e cuja patologia e etiologia não são ainda totalmente conhecidas. Apesar de se tratar de uma doença que afeta maioritariamente as articulações sinoviais, o estado inflamatório aqui presente pode alastrar-se a nível sistémico e envolver outros tecidos/órgãos, daí ser considerada uma patologia sistémica. Desta forma, perspetiva-se que um adequado controlo da inflamação permite não só minimizar os sinais e sintomas da artrite reumatoide, como também, evitar a progressão da doença¹.

A artrite reumatoide não é considerada uma doença rara, visto que a sua prevalência varia de 0,5 a 1,5% nos países industrializados, manifestando-se em cerca de 1% da população mundial. A artrite reumatoide tem uma incidência anual que varia entre os 20 e os 50 casos por cada 100 000 habitantes em países do norte da Europa e da América do Norte. A expectativa de vida dos doentes com artrite reumatoide diminui cerca de 3 a 10 anos de acordo com a agressividade da doença e com a idade com que a doença se manifestou². Em Portugal estima-se que afete 0,8 a 1,5% da população. Esta doença afeta cerca de quatro vezes mais as mulheres do que os homens, sendo que o pico de incidência nas mulheres é após a menopausa^{3,4}. Sabe-se hoje que, mulheres que tomam contraceção oral de forma ativa têm uma menor incidência de artrite reumatoide, quando comparado com mulheres que nunca tomaram ou que pararam de tomar contraceptivos orais. Tanto a subfertilidade feminina, como o período pós-parto de uma primeira gravidez, aparentam ser um risco acrescido para a artrite reumatoide^{1,5}. Apesar de se desenvolver principalmente entre os 40 anos e 70 anos, pessoas de todas as idades podem desenvolver a doença, incluindo adolescentes e crianças⁵.

Todos estes dados associados ao facto de artrite reumatoide ser uma causa importante de invalidez, sendo que 75% dos doentes ficam inválidos após 3 anos, 50% não podem voltar a trabalhar e 30% ficam permanentemente inválidos⁴, tornam esta patologia bastante preocupante. Para além disto, apesar dos vários fármacos atualmente disponíveis na prática clínica, a artrite reumatoide ainda não tem cura e a expectativa de vida dos doentes com artrite reumatoide diminui cerca de 3 a 10 anos de acordo com a agressividade da doença e com a idade com que a doença se iniciou².

Assim, desenvolveu-se a presente monografia de forma a estudar e conhecer melhor a artrite reumatoide e o seu tratamento com o infliximab. Serão, assim, apresentadas a sua etiologia e fisiopatologia, focando particularmente a relevância do TNF- α e enfatizando o uso daquele anticorpo monoclonal. Face ao perfil da doença e do fármaco, serão ainda apresentados os dados disponíveis que suportam a importância da monitorização da progressão da doença e da evolução das concentrações séricas do infliximab para controlar a artrite reumatoide e otimizar a terapêutica.

Etiologia da Artrite Reumatoide

Apesar da origem da artrite reumatoide permanecer atualmente desconhecida, vários fatores de risco têm sido sugeridos na literatura, combinando fatores ambientais e genéticos¹.

Entre os primeiros, destacam-se infeções virais, como o vírus de Epstein-Barr, o Parvovirus da família *Parvoviridae Parvovirus* e infeções bacterianas com microrganismos como o *Proteus* e o *Mycoplasma*. Os produtos destas infeções virais, como as proteínas de choque térmico, têm sido relacionados com a artrite reumatoide devido aos complexos imunes formados que podem estimular a produção do fator reumatoide (RF), um autoanticorpo com uma alta afinidade para a porção Fc das imunoglobulinas IgG, que é encontrado em cerca de 75%-80% destes doentes. O microbioma gastrointestinal pode também, estimular a produção de anticorpos dependendo da bactéria presente^{1,6}.

Outros fatores ambientais parecem alterar proteínas citrulinadas que existem no fibrinogénio e fibronectina presentes na membrana sinovial. A citrulina é um aminoácido não-codificado que resulta de uma modificação pós-tradução de proteínas, mediada pela enzima deiminase peptidil-arginina (PAD), sendo que este processo ocorre naturalmente durante uma variedade de processos biológicos, incluindo a inflamação e apoptose. Fatores ambientais, como por exemplo o tabagismo, parecem desencadear alterações pós-translacionais através da PAD do tipo 14 (PAD14), comprometendo a expressão de proteínas citrulinadas⁷. A PAD14 é capaz de alterar a citrulinização das proteínas da membrana sinovial, sendo associada à *Porphyromonas gingivalis*, presente na doença periodontal e em doentes fumadores. Aparentemente, os fumadores estão associados a um maior risco de desenvolverem artrite reumatoide e a desenvolverem um RF positivo¹. Outros fatores ambientais para além do tabagismo e infeções, parecem estar implicados na suscetibilidade e na progressão da artrite reumatoide, mas os mecanismos subjacentes não

são ainda definidos. Entre eles destacam-se alimentação, o café, o álcool e a exposição a determinadas substâncias, por exemplos medicamentos e hormonas⁸.

Estudos genéticos sugerem que 50% a 60% dos casos de artrite reumatoide são devidos a fatores genéticos. Entre estes, estão as diferenças nos alelos do antígeno leucocitário humano (HLA-DRB1) especialmente em doentes que apresentem valores do RF e anticorpos anti proteínas citrulinadas (ACPA) positivos. O HLA-DRB1 aparenta afetar tanto a suscetibilidade à doença como a gravidade da mesma. Sabe-se também que, indivíduos fumadores com o genótipo HLA-DRB1 têm uma maior incidência de artrite reumatoide. O cromossoma 6, que contém os genes para o HLA-DRB1, influencia um elevado número de processos imunes, incluindo a produção do TNF- α ^{1,5}.

O TNF- α e a Fisiopatologia da Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença que resulta de uma resposta inflamatória sistémica. Essa resposta inflamatória atua de forma continua na membrana sinovial das articulações, provocando uma inflamação crónica que provoca dor e pode levar posteriormente à destruição da cartilagem e do osso envolventes causando deformações nos locais envolvidos⁹.

A membrana sinovial é composta por uma fina camada de tecido conjuntivo, formada por fibroblastos sinoviais e macrófagos, que repousam sobre uma subcamada de revestimento hipocelular, que contem vasos sanguíneos, tecido conjuntivo e algumas células imunitárias como os mastócitos e neutrófilos⁹.

Durante o período inflamatório, as células imunitárias mononucleares são recrutadas para a membrana sinovial, produzindo citocinas e quimiocinas para além de que, algumas destas células podem diferenciar-se em osteoclastos e participar como co ativadoras dos linfócitos T¹⁰. Devido à acumulação massiva de macrófagos, linfócitos e fibroblastos na membrana sinovial e de forma a sustentar esta nova massa de tecido, assiste-se a fenómenos de angiogénese, o que explica, o aumento da vascularização da membrana sinovial de doentes com artrite reumatoide e o aumento do influxo de células inflamatórias na membrana sinovial (Figura 1)⁴. Este fenómeno leva então ao aumento da inflamação, produzindo o rubor, a dor, a tumefação e a rigidez características da doença¹¹.

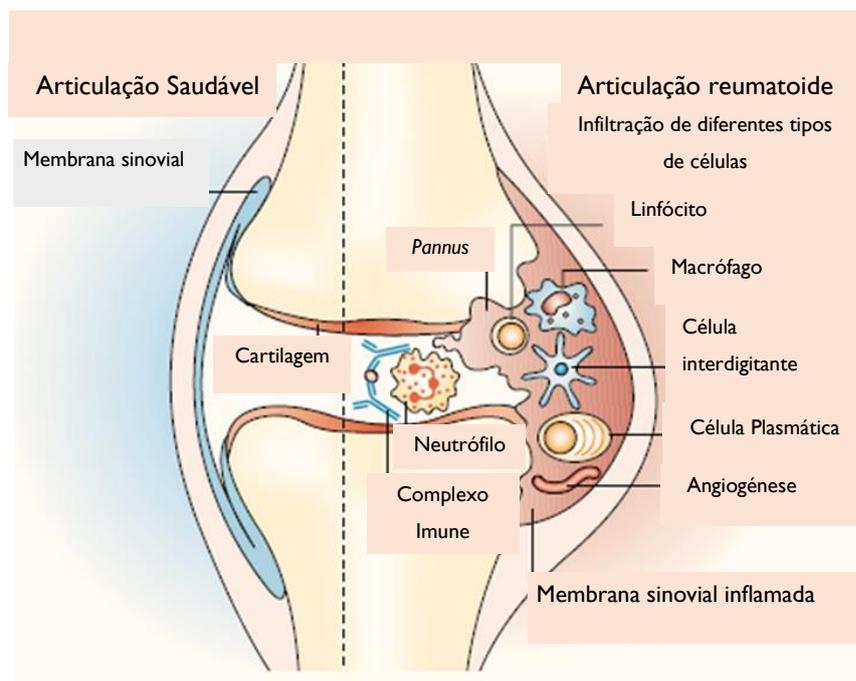


Figura 1 – Comparação entre uma articulação saudável e uma articulação reumatoide⁴.

Embora os linfócitos T sejam abundantes nas articulações artríticas, o seu papel na artrite reumatoide ainda não é totalmente conhecido. No entanto a sua importância é suportada pela forte associação genética entre a artrite reumatoide e o fenótipo HLA classe II do HLA-DRB1*04, presente nas células dendríticas, já que a principal função das moléculas HLA classe II é apresentar antígenos peptídicos às células T, ativando-as¹⁰. Outro facto que apoia o papel fulcral dos linfócitos T na fisiopatologia da artrite reumatoide, é o uso do Abatacept (uma proteína de fusão que contém o antígeno citotóxico 4 associado aos linfócitos T e o fragmento Fc da IgG1) que atua ao impedir a apresentação de antígenos, ao bloquear a co estimulação dos linfócitos T⁶.

Assim, os linfócitos T ativados por antígenos estimulam monócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais a produzir as IL-1, IL-6 e TNF- α . Embora a artrite reumatoide seja considerada uma doença mediada pelos linfócitos T *helper* (Th) do tipo 1, tem crescido o interesse no subtipo 17 dos linfócitos T *helper*². Isto acontece, pois, os linfócitos Th 17 produzem IL-17A, 17F, 21 e 22 e o TNF- α ^{1,2}. A IL-1, IL-6 e o TNF- α são citocinas chave que conduzem à inflamação na artrite reumatoide^{1,2}.

Os linfócitos T também estimulam linfócitos B, os quais produzem imunoglobulinas como o RF e ACPA. A contribuição destes para a patogénese da artrite reumatoide é suportada pela presença de autoanticorpos seropositivos na artrite reumatoide e pelo tratamento eficaz com o fármaco rituximab, que induz a depleção das células B CD20⁺¹⁰.

Como as células plasmáticas não são alvo dos anticorpos anti-CD20 e como os níveis de autoanticorpos alteram de forma variável após os tratamentos, tem sido sugerido que o papel das células B não se prende unicamente pela produção de autoanticorpos, mas também pela apresentação de auto antígenos e produção de citocinas, como a IL-6, TNF- α e linfotoxina- β ⁶.

Os sinoviócitos *fibroblast-like* (FLSs) e os osteoclastos são ativados através de estímulos inflamatórios, entre eles o TNF- α , produzido primariamente pelos macrófagos ativados e também pelas células B e células T¹⁰. Os FLSs ao serem ativados, contribuem diretamente para a destruição local da cartilagem e para o perfil crónico da inflamação sinovial, promovendo um microambiente que mantém as células T e B viáveis e a organização do sistema imune específico⁶. Os osteoclastos ativados são então os responsáveis pela erosão dos ossos adjacentes à cartilagem articular⁶.

Face ao exposto, a produção de citocinas ocorre, indubitavelmente, na patogénese desta doença, sendo que a sua presença varia de acordo com a progressão da doença. O TNF- α , a IL-1 e a IL-6 são as principais citocinas envolvidas na patogénese da artrite reumatoide, sendo que o TNF- α se destaca no cimo da cascata inflamatória⁴.

O TNF- α assume desta forma um papel central na patologia da doença. Este é responsável pela indução da síntese de inúmeras citocinas pro-inflamatórias, como a IL-1 que por sua vez induz a produção de TNF- α pelas células (Figura 2)⁴. O TNF- α aumenta a produção de IL-6 que é fundamental para a ativação das células B, que desta forma produzem então imunoglobulinas. A IL-6 estimula a resposta hepática de fase aguda, que inclui a produção da proteína C reativa (PCR), que, entre outros efeitos, ativa os complementos C3 e C4 e aumenta a produção de citocinas pro-inflamatórias. Desta forma, valores elevados de IL-6 têm sido relacionados com a destruição das articulações e com um aumento da atividade da artrite reumatoide¹⁰. Apesar de o TNF- α induzir a produção de reguladores de feedback negativo como a IL-10, as prostaglandinas e corticosteroides, que inibem a transcrição do mRNA do TNF- α , estes parecem ter os seus efeitos ocultados pela quantidade de reguladores positivos. Isto acontece, pois, a produção de TNF- α é sustentada de forma crónica em doenças crónicas inflamatórias como é o caso da artrite reumatoide¹².

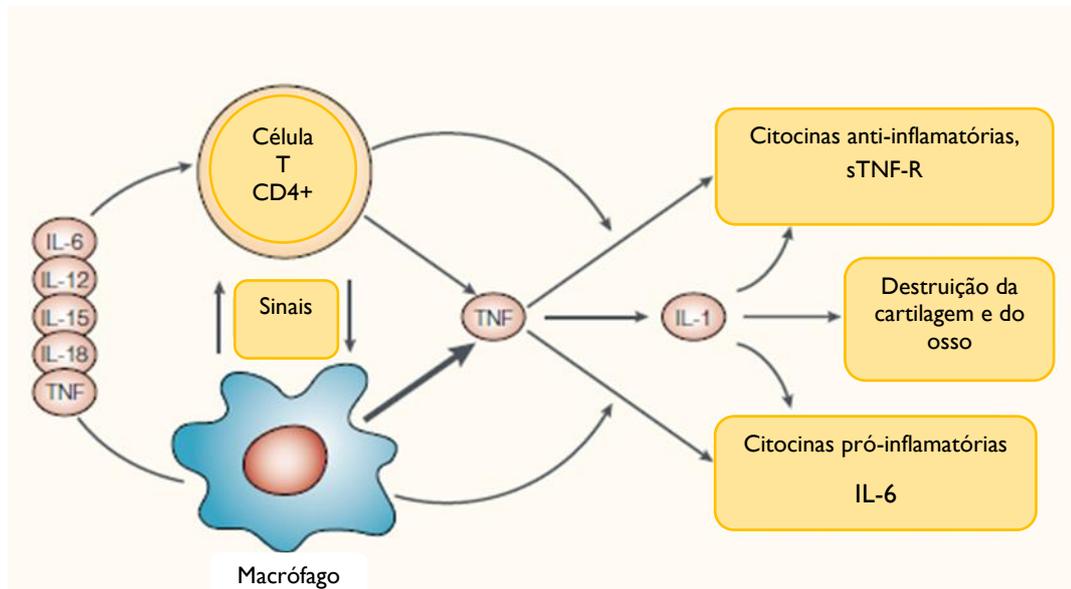


Figura 2 – Cascata do TNF- α na artrite reumatoide (adaptado de Ref. 4).

O TNF- α exerce os seus efeitos em dois recetores transmembranares: o recetor do fator de necrose tumoral 1 (TNF-R1) e o recetor do fator de necrose tumoral 2 (TNF-R2), sendo estes recetores expressos numa variedade de células diferentes¹⁰.

Em altas concentrações o TNF- α pode levar a uma inflamação excessiva e causar danos a outros órgãos sistêmicos, como os pulmões e o coração e mesmo envolver o sistema nervoso¹².

Monitorização terapêutica da doença

A artrite reumatoide, como tem sido mencionado, é uma doença com um carácter inflamatório. Apesar de normalmente a inflamação se encontrar localizada nas articulações, esta pode atingir outros órgãos e aumentar assim a severidade e mortalidade da doença¹¹.

Algumas das manifestações extra-articulares podem ocorrer ao nível do aparelho cardiovascular, onde, aliado aos fatores de risco mais comuns deste, como a dislipidemia, o fumo, a diabetes e a hipertensão arterial, se juntam os fatores relacionados com a artrite reumatoide, que no caso do aparelho cardiovascular são a pericardite e o enfarte agudo do miocárdio¹¹.

Por outro lado, a remissão clínica, ou seja, a ausência de sinais significativos e sintomas da inflamação, com ou sem tratamento adicional, ocorre em menos de 20% dos doentes com artrite reumatoide. No entanto, em cerca de 75% dos doentes é possível atingir um baixo índice de atividade da doença (LDA), com a continuação dos tratamentos. É importante referir que, apesar de a doença atingir um LDA, as evidências radiográficas continuam a mostrar evidências da progressão da artrite reumatoide. Embora estas

evidências radiográficas da progressão da doença sejam úteis, por avaliarem de forma específica a progressão da doença e a eficácia da terapêutica, apresentam poucas vantagens para a monitorização da doença de forma periódica¹.

Face a estes problemas, é fácil perceber que a monitorização da artrite reumatoide é um aspeto importantíssimo para o controlo da doença, de forma a evitar tanto a progressão da doença a nível articular, como a progressão da inflamação para outros órgãos.

Desta forma, a monitorização pode ser feita através de índices que avaliam a atividade da doença e permitem aferir o estado da artrite reumatoide, ou seja, se está em remissão, em baixo índice de atividade, moderadamente ativa ou altamente ativa¹.

São exemplos destes índices o Disease Activity Score (DAS) 28 e o índice do American College of Rheumatology (ACR)¹. O DAS28 é um índice que envolve cerca de 28 articulações inchadas ou sensíveis ao toque, uma avaliação global do doente, uma avaliação global do médico e ainda os valores da PCR, proteína de fase aguda que está presente em estados inflamatórios, ou da velocidade de sedimentação dos eritrócitos (VSE), permite medir de forma indireta a concentração de proteínas plasmáticas de fase aguda, em especial o fibrinogénio¹⁴. Os valores obtidos neste índice definem então se a doença está com LDA (DAS28 inferior a 3,2), moderadamente ativa (MDA, DAS28 entre 3,2 e 5,1), altamente ativa (HDA, DAS28 superior a 5,1) ou em remissão (DAS28 inferior a 2,6)¹⁵. Mudanças na pontuação podem ser classificadas como uma melhoria ou um agravamento da doença, dependendo da direção da mudança¹.

Os critérios do ACR definem a percentagem de melhorias observadas nas articulações, como por exemplo o ACR20 que nos diz que naquele doente houve uma melhoria em cerca de 20% nas articulações envolvidas na doença¹.

Graças ao desenvolvimento destes, e de outros índices, foi possível otimizar os tratamentos e as estratégias terapêuticas disponíveis. Quer isto dizer que, atingimos uma estratégia de “*treat-to-target*”, ou seja, estabelecemos objetivos para o tratamento com recurso à terapêutica farmacológica¹.

O infliximab no Tratamento Farmacológico da Artrite Reumatoide

Devido à etiologia da artrite reumatoide ser ainda desconhecida, e como os processos patogénicos envolvidos na inflamação autoimune da artrite reumatoide não são totalmente conhecidos, o tratamento não é ainda capaz de curar a doença^{13,16}.

Com a finalidade de aliviar os sinais e sintomas da artrite reumatoide, são habitualmente utilizados os anti-inflamatórios não-esteroides (AINE's), como o ibuprofeno, o diclofenac e o naproxeno. Apesar de terem um início de ação rápida, estes não alteram a progressão da doença nem a incapacidade funcional a longo prazo e necessitam frequentemente da toma simultânea de um fármaco inibidor da bomba de prótons, para proteção gástrica. São também usados analgésicos, como o paracetamol, ou analgésicos compostos, paracetamol com tramadol, para doentes cujo controlo da dor não é adequado, de forma a evitar o uso prolongado dos AINE's. São ainda utilizados corticosteroides, como a prednisolona, a prednisona e a metilprednisolona. Estes podem ser utilizados em doses baixas associados aos medicamentos modificadores da doença antirreumática (DMARDs) para o controlo dos sintomas a curto prazo, e a médio e longo prazo para minimizar o dano articular¹⁷.

Para o controlo da doença, são então utilizados os DMARDs, podendo estes dividir-se em DMARDs clássicos como o metotrexato, a leflunomida, a sulfasalazina, a hidroxicloroquina e a azatioprina e DMARDs biológicos, cujo objetivo é modular as citocinas, como o infliximab, o adalimumab, o etanercept, o golimumab e o certolizumab, todos estes inibidores do TNF- α , o rituximab, anti CD-20, o tocilizumab, anti recetor da interleucina 6, o abatacept, inibidor da ativação das células T e o anakinra, anti IL-1. Estes medicamentos podem ser utilizados isoladamente, ou em terapias de associação, onde podemos encontrar combinações de até três DMARDs clássicos, ou a combinação de um DMARD clássico com um DMARD biológico¹⁷.

Caracterização do infliximab

O infliximab é um anticorpo monoclonal, quimérico, composto pela região constante da IgG I humana e pela região variável, tanto o domínio da cadeia leve como o da cadeia pesada, do murino (25%) que se liga com uma elevada afinidade tanto à forma solúvel como à transmembranar do TNF- α ^{12,18,19} (Figura 3).

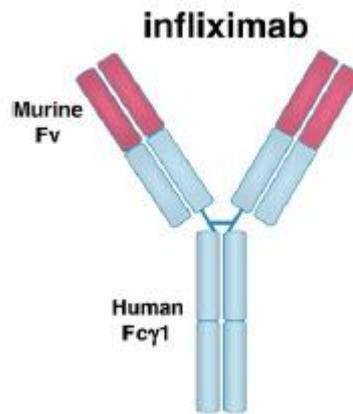


Figura 3 – Estrutura do infliximab¹².

O infliximab é um medicamento utilizado em adultos e crianças para o tratamento da artrite reumatoide, usualmente associado com o metotrexato, para a redução de sinais e sintomas da doença, bem como a melhoria da função física em doentes com a doença ativa que apresentaram uma resposta inadequada aos DMARDs tradicionais e em doentes que nunca tenham recebido tratamento com DMARDs¹⁹.

Na artrite reumatoide, a dose padronizada a ser administrada de infliximab é de 3 mg/kg num regime de indução nas semanas 0, 2 e 6 e posteriormente na fase de manutenção a cada 8 semanas¹⁹. No entanto as *guidelines* internacionais não referenciam explicitamente que o infliximab deva ser administrado nesta dose, assumindo apenas que os médicos irão administrar esta dose padrão¹⁵.

Em doentes onde a concentração plasmática do infliximab não é suficiente para observar uma resposta terapêutica adequada, duas abordagens distintas podem ser consideradas: aumentar a dose administrada ou reduzir o intervalo entre as administrações. No caso específico do infliximab, vários estudos provaram que a redução do intervalo entre as administrações é mais eficaz em aumentar a concentração de infliximab no doente do que o aumento generalizado da dose¹⁵. Estas observações desde logo começam a evidenciar a necessidade de monitorizar as concentrações séricas deste fármaco.

Propriedades Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas

O infliximab impede a interação do TNF- α com os seus recetores, bloqueando o início do sinal intracelular e a subseqüente atividade biológica. Liga-se às formas monomérica, trimérica e transmembranar do TNF- α ¹².

O infliximab atua neutralizando os efeitos fisiológicos do TNF- α solúvel, impedindo assim a indução de funções celulares mediadas pelo TNF- α ²⁰. Estas funções incluem a ativação celular, a proliferação celular, a produção de citocinas e quimiocinas bem como as

funções decorrentes destas como o recrutamento celular, a inflamação, a regulação imune, a angiogénese e a degradação das matrizes extracelulares¹². Para além destes efeitos, o infliximab dissocia o TNF- α do complexo do recetor do TNF- α , apresentando ainda efeitos de citotoxicidade dependente do complemento e efeitos de citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos em células produtoras de TNF- α . Adicionalmente o infliximab causa a apoptose em células produtoras de TNF- α ²⁰.

In vitro, o infliximab provou ainda reduzir a expressão do TNF-R2 nos monócitos e aumentar a libertação extracelular do recetor, diminuindo a resposta celular ao TNF- α e aumentando a atividade neutralizadora do TNF- α , à volta das células. Isto leva, no entanto, a um aumento dos sTNF-R2 no início do tratamento, pois os recetores são fraturados, e mais tarde a uma diminuição destes, visto que a sua expressão foi reduzida¹⁰.

A administração de perfusões intravenosas únicas das doses recomendadas de infliximab provocou aumentos lineares, dependentes da dose, das concentrações séricas máximas e da área sob a curva de concentração tempo. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_d mediano de 3 a 4 litros) foi independente da dose administrada e indicou que o infliximab se distribui predominantemente no compartimento vascular¹⁹.

Atualmente as vias de eliminação do infliximab ainda não se encontram totalmente caracterizadas, não tendo sido feitos estudos da farmacocinética em doentes idosos, com doença hepática ou renal¹⁹.

Em termos do tempo de semivida do infliximab, os valores inicialmente reportados davam como sendo 14 dias em média¹⁹. No entanto, em doentes com artrite reumatoide que não faziam terapia com metotrexato o tempo de semivida era reduzido para 9 dias enquanto doentes co-medicados com metotrexato tinham um tempo de semivida de cerca de 13 dias²¹.

Para doentes com artrite reumatoide que não faziam terapêutica concomitante com metotrexato, as simulações mostraram que com infusões de 3 mg/kg a proporção de doentes que obtinha uma concentração superior àquela considera como preditiva de uma boa resposta clínica (cerca de 2,5 mg/L) era de apenas 16%. No entanto, quando tratados com metotrexato era possível obter uma proporção de 53% do total dos doentes²¹. Estes resultados vieram então comprovar que, devido à doença inflamatória inerente à artrite reumatoide, estes doentes tinham uma clearance maior, o que alterava de forma significativa

a farmacocinética do fármaco quando este não era administrado concomitantemente com o metotrexato²¹.

Monitorização terapêutica do fármaco

Conforme exposto anteriormente, o infliximab apresenta uma variabilidade intra- e inter-individual significativa nos seus parâmetros farmacocinéticos. Como tal, e para controlar melhor a progressão da doença é importante direcionar os médicos a aferirem os níveis séricos do infliximab, monitorizando as concentrações séricas do fármaco²³. Esta técnica tem um interesse acrescido no caso do infliximab, pois o aparecimento de anticorpos anti-infliximab aumenta a clearance do fármaco, provocando uma queda na concentração sérica deste, resultando numa perda do controlo da doença²⁴. Acresce ainda de gravidade, pois o infliximab apresenta uma imunogenicidade maior quanto menor for a sua concentração sanguínea⁴. Desta forma torna-se importante controlar a concentração do infliximab no doente, de forma a reduzir a probabilidade do aparecimento de anticorpos anti-infliximab. Isto pode ser alcançado ao associarmos o metotrexato ao infliximab, cujos resultados já se encontram descritos anteriormente, ou através do controlo da concentração sérica do fármaco^{10,21}. A segunda opção parece preferível, uma vez que evita a utilização de mais fármacos e conseqüentemente maior probabilidade de efeitos laterais.

Até há pouco tempo, na ausência de medições diretas do nível do infliximab e de anticorpos anti-infliximab, o modo de atuação em caso de falha do infliximab era baseado unicamente nos resultados clínicos obtidos. No entanto, existe hoje disponível um ensaio imunoenzimático (ELISA) que permite detetar os níveis solúveis do fármaco e os anticorpos formados nos doentes que fazem infliximab. Este ELISA tem um limite de deteção de 2 ng/mL para o infliximab, ou seja, permite detetar a presença do infliximab a partir dessa concentração plasmática, e o ensaio tinha um valor de corte pré-estabelecido de 0,053 mg/mL de infliximab. Para os anticorpos, os valores estabelecidos foram 37 UA/mL²⁵.

Nos estudos em que este ELISA tem sido utilizado, ele tem-se mostrado preciso, linear e permite fazer uma boa avaliação clínica. Quer isto dizer, que este teste nos permite classificar o doente de acordo com a sua capacidade de resposta clínica e perceber desta forma qual a melhor abordagem a seguir²⁵. Assim, com este teste podemos classificar os doentes como tendo uma resposta clínica positiva ou negativa. No caso de uma resposta clínica positiva, encontramos o fármaco em concentrações terapêuticas, não existindo a presença de anticorpos contra o infliximab. Assim podemos dizer que o doente tem uma

resposta adequada, pelo que se pode então considerar, ou a redução da dose ou a alteração da frequência de administração do infliximab ²⁶.

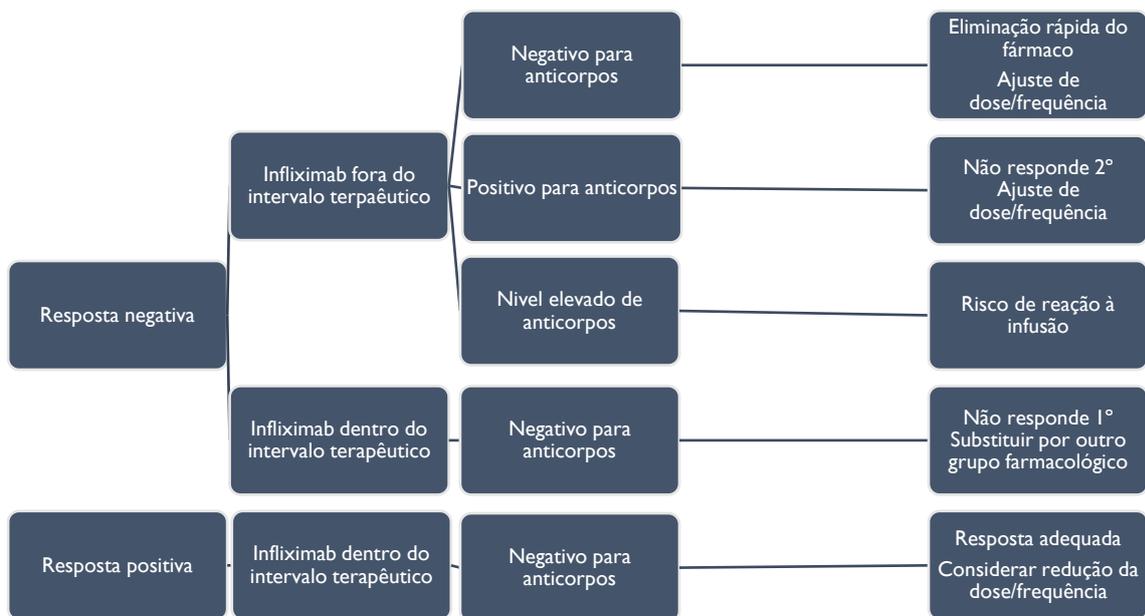
Quando temos uma resposta clínica negativa podemos distinguir os doentes com níveis subterapêuticos do fármaco, dos que têm níveis terapêuticos do fármaco²⁶. Neste último grupo, podemos observar que não se encontram anticorpos anti-infliximab no soro, pelo que este se torna então um não respondedor primário. Quer isto dizer, que a causa para a inflamação pode não ser o TNF- α , pelo que para este doente se deve considerar uma terapêutica alternativa ^{10,26}.

Nos doentes que apresentam níveis de infliximab subterapêuticos podemos observar três situações distintas: quando não há evidência de anticorpos anti-infliximab, podemos considerar que o infliximab se elimina rapidamente, pelo que devemos considerar um ajuste da dose ou uma alteração da frequência de administração ^{10,26}; quando temos um resultado positivo para a presença de anticorpos anti-infliximab, estamos presente de um não respondedor secundário, ou seja, um doente cujo fármaco já surtiu o seu efeito no passado, mas que algo levou a que este perdesse a sua eficácia, nesta situação deveremos considerar um ajuste da dose, uma alteração da frequência de administração ou então a substituição por outro fármaco anti-TNF^{10,26}; finalmente a terceira situação onde encontramos um nível muito alto de anticorpos anti-infliximab, neste caso existe um risco muito alto de o doente ter uma reação adversa à infusão, pelo que deve ser monitorizado de perto pelos médicos (Esquema 1)²⁶.

Segundo os critérios da Liga Europeia contra o Reumatismo podem ser descritos dois tipos de não resposta farmacológica. A não resposta primária é definida como o fracasso do tratamento na redução dos parâmetros clínicos da doença e a impossibilidade em atingir uma resposta boa a moderada nos primeiros três meses após o início do tratamento com anti-TNF. Estes doentes indicam-nos que a inflamação pode não ser totalmente devida ao TNF- α , que a dose administrada é insuficiente para suprimir a inflamação ou ainda que não existe inflamação naquele doente. A não resposta secundária descreve uma situação onde a resposta inicial positiva do fármaco é perdida. Esta pode acontecer em qualquer altura do tratamento e pode ser devido a um aumento da atividade inflamatória da doença, a uma alteração dos mediadores da inflamação, ou a uma mudança dos parâmetros farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos do fármaco anti-TNF¹⁰.

Os resultados deste ensaio sugerem que nem sempre a mesma dose para todos os doentes é a abordagem mais adequada, existindo a necessidade de se chegar a um consenso

no que toca à concentração mínima eficaz do fármaco, para que esse valor possa ser atingido com base no perfil individual de cada doente^{10,24}. Com a intenção de avaliar de forma mais exata como os doentes irão reagir à terapêutica com o infliximab torna-se importante incentivar a pesquisa de biomarcadores de previsão, que consigam avaliar como o doente irá reagir à terapêutica com infliximab²⁷.



Esquema I – Avaliação dos resultados do ELISA.

Conclusão

A artrite reumatoide é uma doença crónica, autoimune, cuja etiologia e fisiopatologia não são ainda conhecidas na totalidade, sendo associada a uma grande taxa de morbilidade e mortalidade.

Inicialmente o tratamento da doença era direcionado para os sinais e sintomas da mesma, com o uso de analgésicos, AINE's e corticosteroides. No entanto, com o passar dos anos, foram sendo desenvolvidos os DMARD que conseguiram impedir a progressão da doença e do dano articular, melhorando desta forma a qualidade de vida dos doentes e aumentando a esperança média de vida dos mesmos.

Hoje em dia, já se encontram disponíveis DMARD de origem biológica, que estão então dirigidos para alvos específicos da inflamação característica da doença, como é o caso do infliximab que atua neutralizando os efeitos do TNF- α .

O infliximab demonstrou em vários ensaios clínicos que tinha uma eficácia superior à terapia convencional com DMARD tradicionais e que o tratamento precoce com este fármaco tinha excelentes resultados na progressão da doença. Todavia, devido à sua estrutura, apresenta algum risco de imunogenicidade que pode ser diminuído com a associação do metotrexato.

Face às características da artrite reumatoide, e da possibilidade de a inflamação atingir outros órgãos, torna-se importante monitorizar a evolução da doença, bem como monitorizar as concentrações séricas dos fármacos que são utilizados para o controlo da mesma, de forma a ser possível prever uma possível progressão da doença, para conseguirmos ajustar a dose do fármaco na medida adequada.

Com base nos resultados obtidos, conseguimos chegar à conclusão que ainda existe um longo percurso a percorrer na monitorização terapêutica do fármaco, na medida em que deve ser investigado qual a concentração mínima eficaz do infliximab, para que possa ser usado como o primeiro objetivo terapêutico a atingir, bem como promover a investigação de biomarcadores de previsão que nos permitam perceber como irão os doentes reagir à terapêutica com fármacos biológicos como o infliximab.

Referências Bibliográficas – Parte 2

- 1 – GIBOFSKY A., MD, JD, FACP, FCLM. - **Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis.** *The American Journal of Managed Care* 2012 S295-S302.
- 2 – ALAMANOS Y., DROSOS A. - **Epidemiology of adult rheumatoid arthritis;** *Autoimmunity Reviews* 2005 Vol. 4; 130-136.
- 3 – SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA. - **Doenças: Artrite Reumatoide – O que é?** *Sociedade Portuguesa de Reumatologia* [acedido a 9 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide>
- 4 – FELDMANN M. - **Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis;** *Nature Publishing Group* 2002, Vol 2; P: 364-371.
- 5 – SILMAN AJ., PEARSON JE. - **Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis.** *Arthritis Res.* 2002; Vol. 4(suppl 3):S265-S272.
- 6 – MCINNES I., SCHETT G. - **The pathogenesis of rheumatoid arthritis.** *N Engl J Med.* 2011; Vol. 365(23):2205-2219.
- 7 – VOSSENAAR ERI., ZENDMAN AJ., VAN VENROOIJ WJ., PRUIJIN GJ. - **PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease.** *BioEssays* 2003; Vol. 25:1106-1118.
- 8 – LIAO K., ALFREDSSON L., KARLSON E. - **Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis.** *Current opinion in rheumatology* 2009 Vol. 21, 279.
- 9 – AGARWAL S. - **Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis: An Update for Managed Care Professionals.** *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy.* Novembro/Dezembro de 2011, Vol. 17, pp. S14-S17.
- 10 – ENG G. - **Optimizing biological treatment in rheumatoid arthritis with the aid of therapeutic drug monitoring,** *Dan Med J.* 2016; Vol. 63 (11):B5311, P:1-17.
- 11 – SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA. - **Doenças: Artrite Reumatoide – Que queixas e sintomas os doentes apresentam?** *Sociedade Portuguesa de Reumatologia* [acedido a 9 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide/que-queixas-e-sintomas-os-doentes-apresentam-/168>

- 12 – TRACEY D., KLARESKOG L., SASSO E., SALFELD J., TAK P. - **Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review**; *Pharmacology & Therapeutics* 2008, Vol. 117; 244-279.
- 13 – CABRAL, J. - **Artrite Reumatóide: diagnosticar precocemente com o objectivo de induzir a remissão clínica**. *Boletim Informativo da Sociedade Portuguesa de Reumatologia* Janeiro a Abril 2010 N°7; P: 12-14.
- 14 – FARHEEN, K., AGARWAL S. - **Assessment of Disease Activity and Treatment Outcomes in Rheumatoid Arthritis**. *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy*. Novembro/Dezembro de 2011, Vol. 17, pp. S9-S12.
- 15 – VRIES H., OIJEN M., DRIESSEN R., DE JONG E., CREEMERS M., KIEVIT W., DE JONG D. - **Appropriate infliximab infusion dosage and monitoring: results of a panel meeting of rheumatologists, dermatologists and gastroenterologists**. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010; Vol. 71:1 7-19.
- 16 – SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA. - **Doenças: Como se trata?** *Sociedade Portuguesa de Reumatologia* [acedido a 9 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.spreumatologia.pt/doencas?item=1&topic=23>
- 17 – SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA. - **Doenças: Artrite reumatoide - Como se trata?** *Sociedade Portuguesa de Reumatologia* [acedido a 9 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide/como-se-trata-/170>
- 18 – TIMLIN H., BINGHAM C. - **Efficacy and safety implications of molecular constructs of biological agents for rheumatoid arthritis**; *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014; Vol. 14(7):893-904.
- 19 – EUROPEAN MEDICINES AGENCY. - **Remicade: EPAR - Product Information**. *European Medicines Agency*. [acedido a 4 de julho de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.
- 20 – HOSHINO M., YOSHIO T., ONISHI S. - **Influence of antibodies against infliximab and etanercept on the treatment effectiveness of these agents in Japanese patients with rheumatoid arthritis**. *Mod Rheumatol* 2012, Vol. 22: 532-540.

- 21 – PASSOT C., MULLEMAN D., BEJAN-ANGOULVANT T., AUBOURG A., WILLOT S., LECOMTE T., PICON L., GOUPILLE P., PAINTAUD G., TERNANT D. - **The underlying inflammatory chronic disease influences infliximab pharmacokinetics**, *MAbs*, 2016; Vol. 8(7): 1407-1416.
- 22 – SMOLEN J. - **Ten years of infliximab: Insights from clinical trials in rheumatoid arthritis**. *European Journal of Pharmacology* 2009; Vol. 623: S5-S9.
- 23 – MAZILU D., OPRIS D., GAINARU C., ILIUTA M., APETREI N., LUCA G., BORANGIU A., GUDU T., PELTEA A., GROSEANU L., CONSTANTINESCU C., SAULESCU I., BOJINCA V., BALANESCU A., PREDETEANU D., IONESCU R. - **Monitoring Drug and Antidrug levels: A rational approach in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents who experience inadequate response while being on a stable biologic treatment**. *Hindawi Publishing Corporation* 2014, Vol. 702701, P: 1-8.
- 24 – STAMP L., BARCLAY M. - **Therapeutic drug monitoring in rheumatic diseases: utile or futile?** *Rheumatology Advance Access* 2013, 1-10.
- 25 – LLINARES-TELLO F., SALAZAR J., GALLEGO J., SOLER G., RAMÍREZ C., HEREDIA E., GARCÍA J. - **Analytical and clinical evaluation of a new immunoassay for therapeutic drug monitoring of infliximab and adalimumab**; *Clin Chem Lab Med* 2012; Vol. 50(10): 1845-1847.
- 26 – PROMONITOR® PROGENIKA BIOPHARMA GRIFOLS. **PROMONITOR® Kits** - Brochure *Promonitor Progenika* [accedido a 12 de julho de 2017]. Disponível na Internet: http://promonitor.progenika.com/index.php?option=com_content&task=view&id=320&Itemid=295
- 27 – HUANG Q., ZHOU F., WU C., XU C., QIAN W., FAN D., CAI X. - **Circulating Biomarkers for Predicting infliximab Response in Rheumatoid Arthritis: A systematic Bioinformatics Analysis**; *Med Sci Monit*, 2017; Vol. 23: 1849-1855.